

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kispplx[®])

Eisai GmbH

Modul 4A

In Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC), nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Eigene Tabellen	8
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
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	58
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT	72
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT	72
4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT	79
4.3.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT	88
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit - RCT	90

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	98
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)	99
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)	105
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte.....	107
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	129
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	132
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	132
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	132
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	133
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	133
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	136
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	136
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	137
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	137
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	137
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	139
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	140
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	141
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	141
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	141
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	143
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	148
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	149
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	149
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	149
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	149
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	151
4.7	Referenzliste.....	151
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	156
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	163

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 167**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 169**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 197

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 210

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts OS	73
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015).....	77
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunktes PFS.....	80
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Ergebnisse für PFS (IIR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	83
Tabelle 4-16: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	84
Tabelle 4-17: Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	87
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität	88
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit	90
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	92
Tabelle 4-24: Zusammenfassung Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die ergänzenden Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für ergänzende Analysen zur Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015).....	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	133
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	134
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	134
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	135
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	137
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	138
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene	146
Tabelle 4-51: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus	148
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	149
Tabelle 4-53: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE.....	157
Tabelle 4-54: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R).....	158
Tabelle 4-55: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials).....	160
Tabelle 4-56: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	161
Tabelle 4-57: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	163
Tabelle 4-58: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	164
Tabelle 4-59: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).....	164
Tabelle 4-60: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund	165

Tabelle 4-61: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205 197

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205..... 211

Eigene Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	16
Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene	24
Tabelle 4-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus	26
Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	31
Tabelle 4-E: Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline.....	39
Tabelle 4-F: Subgruppenanalysen der Studie 205.....	49
Tabelle 4-G: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	151

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)	74
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 10.12.2014)	75
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)	76
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014).....	82
Abbildung 4-6: Flow-Chart der Patienten in der Studie 205	209

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophile Count (Absolute Zahl der Neutrophilen)
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
bzw.	beziehungsweise
CBR	Clinical Benefit Rate
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CRF	Case Record Form
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	Disease Control Rate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EbM	Evidence based Medicine
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database

Abkürzung	Bedeutung
engl.	englisch
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et ceterea
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
Flk1	Fetal Liver Kinase 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IIR	Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung)
IND	Investigational New Drug
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
IxRS	Interaktives Voice und Web Response System
KDR	Kinase Insert Domain Receptor
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
mRCC	metastatic Renal Cell Carcinoma (metastasiertes Nierenzellkarzinom)
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Abkürzung	Bedeutung
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximum Tolerated Dose
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
N	Number (Anzahl)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	not estimable (nicht berechenbar)
NMH	niedermolekulares Heparin
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PS	Performance Status
PVC	Polyvinylchlorid
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial/s (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RF	Radiofrequenzablation
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDR	Stable Disease Rate
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of the Normal (oberer Normwert)
USA	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus RCT (Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie) für einen Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (Eisai Europe Ltd. 2016)¹, im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Lenvatinib als Kombinationstherapie erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Monotherapie mit Everolimus basierend auf den Ergebnissen der Studie E7080-G000-205 (nachfolgend bezeichnet als Studie 205).

Die Studie 205 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

¹ Im Folgenden wird im Sinne einer verbesserten Lesbarkeit ein sinnidentischer verkürzter Wortlaut zur Beschreibung des Anwendungsgebietes verwendet: "Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung".

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. 	A1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ▪ Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg), oral 	A2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenvatinib + Everolimus in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in zugelassener Dosierung (10 mg) 	A3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ PFS ▪ Morbidität (Symptome) ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Unerwünschte Ereignisse 	A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT 	A5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tierexperimentelle Studien ▪ Keine RCT
Studiendauer	E6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer 	A6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Englisch oder Deutsch 	A7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollpublikation zu RCT 	A8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Kein Studienbericht
Studienstatus	E9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen 	A9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

mg: Milligramm; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die Intention-To-Treat (ITT)-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur, EMA)-Kriterien für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (EMA 2001). Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Kisplyx[®] auf Basis einer Phase 2 Studie als gegeben betrachtet.

Synthese der Ergebnisse

Es werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)

Morbidität

- PFS (Progression Free Survival, Progressionsfreies Überleben)

Verträglichkeit

- Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3 oder 4
- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE Grad ≥ 3

OS (Overall Survival)

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (Eisai Inc. 2015a).

Im Rapid Report des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird das OS als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben. Es gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG 2011).

PFS (Progression Free Survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert (Eisai Inc. 2015a).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (engl. Independent Imaging Review, IIR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST Kriterien v. 1.1 bewertet (Eisai Inc. 2015a). Die hierzu herangezogenen RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

Eisai erachtet PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten im zu untersuchenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression aufgrund des in der Regel nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ möglichen Behandlungsansatzes neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein weiteres zentrales Ziel der Therapie dar.

Gemäß RECIST v. 1.1 ist eine Krankheitsprogression definiert als:

- eine ≥ 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, die insgesamt ein Wachstum von mindestens 5 mm umfasst
- die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen

Hieraus wird deutlich, dass ein Progress für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik seiner Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim RCC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40-50 % der Patienten innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016). Die 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich lediglich auf 8-14 % (ACS 2016; Cohen 2005; LPO 2015; Ng 2008; Patard 2005). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses ist daher für den Patienten mit unmittelbarer Todesangst verbunden.

Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für den Patienten ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim Nierenzellkarzinom ist mit 60-70 % die Lunge (LPO 2015). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Sie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.

Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen, stellt er doch einen für den Patienten selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde PFS in den letzten Jahren als Endpunkt von der EMA und der US amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als

primärer und damit patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM 2011). Ein länger anhaltendes PFS wird dabei als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012b). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS auch in Abwesenheit einer Verbesserung von OS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellten fest, dass PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergehen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt (EMA 2012a). Somit ist PFS explizit nicht als Surrogat für OS, sondern als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten (ADO 2012). Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), die in Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe ausführt: „Länger anhaltendes PFS wird meistens als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen.“ (DGHO 2013). Als Qualitätsmerkmal wird dabei ein Hazard Ratio (HR) von $< 0,5$ bzw. $> 2,0$ beschrieben. Das PFS ist nach Einschätzung der DGHO ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien.

Für die Zulassung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der Studie 205 herangezogen.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt,

wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ausführlich dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2015).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten und Open-Label durchgeführten Phase 2 Studie, der Studie 205, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Daten zur Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Studie 205 ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Gesamtüberleben (OS)

Aus der Studie 205 liegen Ergebnisse zu drei Datenschnitten (13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015) für den Endpunkt OS vor. Insbesondere in den reifen Datenschnitten 2 und 3 zeigte sich ein robuster Vorteil bezüglich des medianen Überlebens von zehn Monaten in Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Datenschnitt 10.12.2014: 25,5 Monate; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [16,4; NE]; Datenschnitt 31.07.2015: 25,5 Monate; 95 %-KI [16,4; 32,1]) gegenüber Everolimus als Monotherapie (Datenschnitt 10.12.2014: 15,4 Monate; 95 %-KI [11,8; 19,6]; Datenschnitt 31.07.2015: 15,4 Monate [11,8; 20,6]). Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97]). Die Ergebnisse des ersten, sehr frühen Datenschnitts (13.06.2014) wurden bestimmt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie 205 (HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]). Insgesamt belegen die Ergebnisse, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte, einen robusten, statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 ergab sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]).

Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS und die ergänzenden Analysen zur Objektiven Ansprechrate (engl. Objective Response Rate, ORR) untermauern die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts PFS. Insgesamt belegen die Ergebnisse zu PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

Zusammenfassend liegen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie sowohl über alle Datenschnitte konsistente, deutliche, statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben, als auch konsistente, deutliche, statistisch signifikante Vorteile im PFS vor. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig und vom nachgewiesenen Zusatznutzen für OS separat betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung der Zusatznutzen berücksichtigt.

Verträglichkeit

Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) zu Ungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analysen der Inzidenzraten wurden als supportive Analysen ebenfalls berichtet.

In den Time-to-Event-Analysen ergaben sich für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE

Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,86]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil.

In den ergänzenden Analysen, um das Verträglichkeitsprofil umfassender darzustellen, ergaben sich für Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 und arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Fatigue und Hyperglykämie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht berechenbar. Für Diarrhö mit Grad 3 oder 4 (HR 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil. Alle betrachteten Einzel-UE sind im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms vorhersehbar und beherrschbar. Die medizinischen Maßnahmen, die beim Auftreten der jeweiligen Einzel-UE angezeigt sind, werden in der Fachinformation ausführlich beschrieben (Eisai Europe Ltd. 2016). Es ergibt sich somit kein von der kategorialen Analyse der UE mit CTCAE - wie oben beschrieben - wesentlich abweichendes Bild, sodass die Betrachtung der ergänzenden Analysen im Weiteren nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Supportiv wurden die Analysen zum RR, OR und RD für die UE dargestellt. Für die UE Kategorien SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Inzidenzraten. Bei der Betrachtung der Inzidenzeffektmaße zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), CTCAE Grad ≥ 3 , Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4 und Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4, sowie ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie hinsichtlich des Endpunkts Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4. Es ergibt sich somit trotz der Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kein von den Time-to Event Analysen der Verträglichkeitsendpunkte wesentlich abweichendes Bild.

Subgruppenanalysen

Bei den explorativen Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 205 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Für die Endpunkte OS und PFS zeigte sich ein konsistentes Bild über alle Subgruppen hinweg, und somit einen Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Everolimus. Die gefundenen Interaktionen sind ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten, so dass ein zufälliges Signal nicht

ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt Verträglichkeit finden sich ebenfalls vereinzelt Hinweise oder Belege für Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Die gefundenen Interaktionen sind nahezu ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 205 aufgrund der oben angeführten Einschränkungen und darüber hinaus der kleinen Stichprobenumfänge in den Subgruppen nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Weder hinsichtlich Wirksamkeitsendpunkten noch hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte konnte eine hinreichend relevante Effektmodifikation identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zur ZVT Everolimus für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib + Everolimus vs. ZVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS (Datenschnitt: 13.06.2014)	HR=0,55 [0,30; 1,01] 25,5 vs. 17,5 Monate	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
OS (Datenschnitt: 10.12.2014)	HR=0,51 [0,30; 0,88] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
OS (Datenschnitt: 31.07.2015)	HR=0,59 [0,36; 0,97] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR=0,45 [0,26; 0,79] 12,8 vs. 5,6 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib + Everolimus vs. ZVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	HR=1,71 [1,02; 2,86] 48 vs. 183 Tage Ergebnissicherheit: Hinweis	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)	HR=1,54 [0,93; 2,55] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=1,18 [0,66; 2,10] 361 vs. 232 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=1,64 [0,62; 4,37] NE vs. NE Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	HR=1,59 [0,96; 2,62] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) 	erheblich —
beträchtlich —	beträchtlich —
gering —	gering <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (Anhaltspunkt)¹
bzw: beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Insgesamt weisen zwei der drei dargestellten Endpunkte der UE Kategorie UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (bzw. ≥ 3) ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auf.	

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Überlebenszeitverlängerung sowie der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus in Monotherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Everolimus.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus RCT (Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie) für einen Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (Eisai Europe Ltd. 2016)², im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Lenvatinib ist gemäß zugelassener Fachinformation angezeigt „in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung“. Daraus ergeben sich als Zielpopulation alle Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, die bereits eine

² Im Folgenden wird im Sinne einer verbesserten Lesbarkeit ein sinnidentischer verkürzter Wortlaut zur Beschreibung des Anwendungsgebietes verwendet: “Kispalyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung“.

systemische gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Ein fortgeschrittenes RCC beschreibt eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative Therapie nicht mehr möglich ist und daher eine systemische Therapie indiziert ist (IQWiG 2016). Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes RCC nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC einzuordnen ist (siehe auch Modul 3.2.4).

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention ist Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der VEGF-Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (Flk1) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (engl. fibroblast growth factor, FGF) und die Rezeptoren PDGFR α des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (engl. Platelet Derived Growth Factor, PDGF), c-KIT (Tyrosinkinase KIT) und RET (Rearranged During Transfection) hemmt. Der Wirkmechanismus von Lenvatinib ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Everolimus als Monotherapie (G-BA 2016a, 2016b).

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Lenvatinib als Kombinationstherapie erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Monotherapie mit Everolimus basierend auf den Ergebnissen der Studie E7080-G000-205 (nachfolgend bezeichnet als Studie 205).

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen eines methodisch hochwertigen RCT betrachtet werden, wird der Nutzen sowie der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) untersucht.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Population

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung (Eisai Europe Ltd. 2016). Zur Definition des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms siehe Absatz 4.2.1 sowie Modul 3.2.4.

Intervention

Die Intervention ist Lenvatinib (Kisplyx[®]), ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, der über einen neuartigen Bindungsmodus selektiv die Kinaseaktivität von VEGF-Rezeptoren sowie die Aktivität weiterer Tyrosinkinasen inhibiert in Kombination mit Everolimus, einem selektiven mTOR-(Mechanistic target of Rapamycin (früher: Mammalian Target Of Rapamycin)) Inhibitor. Die Bewertung erfolgt gemäß Fachinformation in der zugelassenen Dosierung Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) und Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette) (Eisai Europe Ltd. 2016).

Vergleichstherapie

Die relevante Vergleichstherapie ist Everolimus (Afinitor[®]) in der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung als Monotherapie.

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (engl. Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (engl. Progression Free Survival, PFS)

Verträglichkeit

- Unerwünschte/s Ereignis/se (UE) mit CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grad 3 oder 4
- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)
- Schwerwiegende/s UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Studientypen

Die Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kann mittels prospektiver RCT am besten beantwortet werden. In der Selektion gilt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Behandlungsdauer gemacht, da die Dauer ein Teil der Zielgröße OS darstellt.

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. 	A1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ▪ Patienten ohne oder mit anderer als gegen VEGF gerichteter Vorbehandlung
Intervention	E2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg), oral 	A2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenvatinib + Everolimus in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (18 mg) + Everolimus (5 mg)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in zugelassener Dosierung (10 mg) 	A3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus in nicht zugelassener Dosierung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ PFS ▪ Morbidität (Symptome) ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Unerwünschte Ereignisse 	A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT 	A5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tierexperimentelle Studien ▪ Keine RCT
Studiendauer	E6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer 	A6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Englisch oder Deutsch 	A7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollpublikation zu RCT 	A8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Kein Studienbericht
Studienstatus	E9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen 	A9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

mg: Milligramm; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 01.08.2016. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Indikation, Studiendesign sowie Intervention zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde am 01.08.2016 in den öffentlich zugänglichen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt. Die Suche wurde an das jeweilige Studienregister angepasst. Zusätzliche Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern finden sich in dem Abschnitt 4.3.1.1.3.

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 Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Studienregisterrecherchen identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und

zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z.B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur, EMA)-Kriterien für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (EMA 2001). Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Kisplyx[®] auf Basis einer Phase 2 Studie als gegeben betrachtet.

Im Methodenpapier 4.2 des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes beschrieben (IQWiG 2015):

- **Hohe Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- **Mäßige Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- **Geringe Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die weitere Beurteilung umfasste die Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen (IQWiG 2015).

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 0, 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)³. Die

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT wurde anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Das CONSORT-Statement diente als Checkliste (Schulz 2010) und erforderte Ausführungen zu jedem der gebotenen Items (Moher 2010). Das Ziel der Studie, die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen wurden in Item 2b bis 6 beschrieben. Die Fallzahlplanung, das Vorgehen zur Randomisierung, die Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden wurden in Item 7 bis 12 dargestellt. Die Bewertung dargestellter Ergebnisse wurde anhand der Zahl der eingeschlossenen, randomisierten, behandelten und analysierten Patienten beurteilt. Studienabbrüche und Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden präzise beschrieben. Der Durchführungszeitraum der Studie, die Nachbeobachtung der Patienten und die Beendigung der Studie wurden ebenso exakt in Item 13 und 14 beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ 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.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline.

Tabelle 4-E: Patientencharakteristika der Studie 205 zu Baseline

Kategorie	Ausprägung
Alter (kontinuierlich)	Jahre
Altersklasse (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 65 ▪ > 65 Jahre
Geschlecht (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ Weiblich
Ethnische Gruppe (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Asiatisch <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Chinesisch ▪ Unbekannt
Ethnizität (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spanisch oder lateinamerikanisch ▪ Nicht spanisch oder lateinamerikanisch ▪ Unbekannt
ECOG-PS (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1
Körpergewicht (kontinuierlich)	Kilogramm
Hämoglobin (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 13 g / dL für Männer oder ≤ 11,5 g / dL für Frauen ▪ > 13 g / dL für Männer oder > 11,5 g / dL für Frauen
Korrigiertes Serumkalzium (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mg / dL ▪ < 10 mg / dL
Zeit von Diagnosestellung bis Randomisierung (kontinuierlich)	Monate
Alter zu Diagnose (kontinuierlich)	Jahre
RCC- Diagnoseklassifikation (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klarzellig ▪ Chromophob ▪ Andere

Kategorie	Ausprägung
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inoperabel fortgeschritten ▪ Metastasiert
MSKCC-Risikoscore ¹ (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig (Wert=0) ▪ Intermediär (Wert=1) ▪ Ungünstig (Wert=2 oder höher)
Heng-Kriterien ² (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Günstig (Wert=0) ▪ Intermediär (Wert=1 oder 2) ▪ Ungünstig (Wert=3 oder höher)
Anzahl vorangegangener Therapieregime (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2 ▪ 3
Art der vorangegangenen Therapie (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adjuvant ▪ Neo-adjuvant ▪ Therapeutisch ▪ Erhaltend ▪ Unbekannt
Vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <ul style="list-style-type: none"> ○ 1
Vorangegangene biologische Wirkstoffe ³ (kategorial)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 ○ 2 ▪ Nein
<p>dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; g: Gramm; mg: Milligramm; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom), VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p> <p>1: Der Gesamtrisikowert basiert auf drei Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Studienbeginn.</p> <p>2: Der Gesamtrisikowert basiert auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium zu Studienbeginn, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozyten und Zeit von Diagnose bis Randomisierung</p> <p>3: Interferon, Interleukin 2 oder experimentelle biologische Wirkstoffe wie Anti-PD1-Antikörper, Anti-Angiopoietin-Peptibody, Peptidimpfstoffe und Anti-CD20 Antikörper.</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 205 das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die Daten für OS und die objektive Ansprechrates (ORR) erhoben. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Verträglichkeit der Behandlung untersucht.

Zusammenfassend werden demnach die folgenden patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier berichtet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS

Verträglichkeit

- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4
- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE Grad ≥ 3

OS (Overall Survival)

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (Eisai Inc. 2015a).

Im Rapid Report des IQWiG wird das OS als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben. Es gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG 2011).

PFS (Progression Free Survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag zensiert (Eisai Inc. 2015a).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (engl. Independent Imaging Review, IIR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST Kriterien v. 1.1 bewertet (Eisai Inc. 2015a). Die hierzu herangezogenen RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des

Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

Eisai erachtet PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten im zu untersuchenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression aufgrund des in der Regel nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ möglichen Behandlungsansatzes neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein weiteres zentrales Ziel der Therapie dar.

Gemäß RECIST v. 1.1 ist eine Krankheitsprogression definiert als:

- eine ≥ 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, die insgesamt ein Wachstum von mindestens 5 mm umfasst
- die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen

Hieraus wird deutlich, dass ein Progress für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik seiner Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim RCC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40-50 % der Patienten innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016). Die 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich lediglich auf 8-14 % (ACS 2016; Cohen 2005; LPO 2015; Ng 2008; Patard 2005). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses ist daher für den Patienten mit unmittelbarer Todesangst verbunden.

Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für den Patienten ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim Nierenzellkarzinom ist mit 60-70 % die Lunge (LPO 2015). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Sie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.

Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen, stellt er doch einen für den Patienten selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde PFS in den letzten Jahren als Endpunkt von der EMA und der US amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als primärer und damit patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM 2011). Ein länger anhaltendes PFS wird dabei als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des

Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012b). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS auch in Abwesenheit einer Verbesserung von OS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellten fest, dass PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergehen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt (EMA 2012a). Somit ist PFS explizit nicht als Surrogat für OS, sondern als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten (ADO 2012). Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), die in Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe ausführt: „Länger anhaltendes PFS wird meistens als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen.“ (DGHO 2013). Als Qualitätsmerkmal wird dabei ein HR von $< 0,5$ bzw. $> 2,0$ beschrieben. Das PFS ist nach Einschätzung der DGHO ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien.

Für die Zulassung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der Studie 205 herangezogen.

Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ausführlich dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2015).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

OS (Overall Survival)

Für den Endpunkt OS wurden das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL) auf Basis des Case Record Form (CRF)-Eintrags, mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL) auf Basis des Case Record Form (CRF) - Eintrags, mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die primäre Analyse des OS für den klinischen Studienbericht (engl. Clinical Study Report, CSR) fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um die primäre Analyse zu aktualisieren. Die zweite Analyse mit Datenschnitt 10.12.2014 wurde auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, nachdem noch circa die Hälfte der Studienpopulation in der Studie 205 verblieben war. Die dritte Analyse mit Datenschnitt 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der FDA vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Dieses Set beinhaltet alle randomisierten Patienten.

PFS (Progression Free Survival)

Für den Endpunkt PFS wurde das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 sowohl auf Basis der Daten des IIR als auch der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Verträglichkeit wurden Time-to-first-Event Analysen durchgeführt. Das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet. Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Supportiv werden im vorliegenden Nutzendossier die Effektmaße OR (Odds Ratio), RR (Relatives Risiko) und RD (Risikodifferenz) mit den dazugehörigen 95 %-KI auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu allen drei Datenschnitten auf Basis des Safety Analysis Set (SAS) statt. Auf Grund der Reife der Daten, werden im Rahmen dieses Dossiers allein die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (31.07.2015) dargestellt, der auch im European Public Assessment Report (EPAR) berücksichtigt wurde. Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit stattgefunden hatte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 Heterogenität⁸ 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen des Dossiers werden folgende Sensitivitätsanalysen auf Endpunktebene durchgeführt und berichtet, um die Aussagen zum OS und PFS in einem umfassenden Kontext darzustellen und so die Ergebnissicherheit zu bestätigen.

Sensitivitätsanalysen

Endpunkt PFS

Die Robustheit des Ergebnisses des Endpunkts PFS, bestimmt mittels IIR, wird durch folgende Sensitivitätsanalyse untermauert:

- Analyse auf Basis jeglicher Krankheitsprogression und Tod als PFS-Ereignis

Auch das Ergebnis des Endpunkts PFS, ausgewertet durch den Prüfarzt, wird durch weitere Sensitivitätsanalysen untermauert:

- Im CSR berichtete Analysen
 - Analyse nach Ergänzung des Stratifizierungsfaktor „ECOG-PS“ im stratifizierten Cox-Modell
 - Analyse auf Basis einer klinischen Progression als PFS-Ereignis
 - Analyse auf Basis zensierter Patienten mit dokumentierter Progression, die einzig auf einem Pleuraerguss als neue Läsion basiert
 - Analyse auf Basis aller Patienten mit Krankheitsprogression und Todesfällen, auch wenn einem Patient Untersuchungen fehlten, er eine andere Krebstherapie erhielt oder die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression unterbrach
 - Analyse auf Basis zensierter Patienten zu Studienende, mit Datum der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation wie eingetragen im Studienmedikationsplan und nicht wie vom untersuchenden Prüfarzt zu Studienende auf dem CRF eingetragen
- Durch die EMA angeforderte post-hoc-Analysen

- Analyse nach Ausschluss von Patienten aus zwei Studienzentren mit hohen Patientenzahlen (je eines in Polen und UK)
- Analyse unter Einschluss aller Lost-to-follow-up Patienten und Patienten, welche eine neue Krebsbehandlung begonnen hatten, als Ereignis.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Folgende explorative Subgruppenanalysen wurden abhängig von der Anzahl der Patienten, die sich tatsächlich in jeder Subgruppe zum Zeitpunkt der primären Analyse für die ITT Population befanden, a priori für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie 205 geplant:

Tabelle 4-F: Subgruppenanalysen der Studie 205

Hämoglobinwert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 13 g / dL für Männer bzw. $\leq 11,5$ g / dL für Frauen ▪ > 13 g / dL für Männer bzw. $> 11,5$ g / dL für Frauen
Korrigiertes Serumkalzium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mg / dL ▪ < 10 mg / dL
Alter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 65 Jahre ▪ > 65 Jahre
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ Weiblich
Ethnische Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiß ▪ Nicht-weiß
ECOG-PS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1
Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa ▪ USA
Hypertonie zu Studienbeginn	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein
dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; g: Gramm; mg: Milligramm; USA: United States of America	

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Ethnie“ wird nicht dargestellt, da für die Subgruppenausprägung „Nicht-weiß“ die Anzahl der Patienten für die Durchführung einer explorativen Subgruppenanalyse zu klein war (n=3).

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen:

Explorative Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung nicht nur für Wirksamkeitsendpunkte wie a priori im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen, sondern für alle zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogenen Endpunkte durchgeführt.

Für sämtliche Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Analysen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dies betrifft sowohl die in Kapitel 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen als auch die ergänzenden Analysen zur Wirksamkeit (ORR) und Verträglichkeit (jegliches UE, einzelne UE mit CTCAE Grad 3 oder 4).

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable zur Beurteilung der

Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Darstellung der Subgruppenanalysen:

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt separat dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurden dabei Endpunkte mit einem Interaktions-p-Werte von $< 0,20$ als Hinweis auf eine Interaktion interpretiert. Ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ wurde als Beleg für eine Interaktion interpretiert (IQWiG 2015).

Interpretation der Subgruppenanalysen:

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung einer großen Anzahl von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % (bei einem p-Wert von 0,20) oder von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Dieser Erhöhung des Alpha-Fehlers (falsch positive Aussage, fälschliche Annahme der Nullhypothese) muss normalerweise durch Methoden zur Adjustierung der Multiplizität begegnet werden. Den meisten dieser Methoden ist jedoch gemein, dass sie zu einer mehr oder weniger proportionalen Absenkung des geforderten p-Werts führen, wodurch der Beta-Fehler (falsch negative Aussage, fälschliche Ablehnung der Nullhypothese) erhöht wird.

Aus dieser großen Irrtumswahrscheinlichkeit und dem Umstand, dass die Studie nicht für Subgruppen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und nicht confirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹², 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 ist¹³.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁴.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

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

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

¹¹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹² Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹³ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁴ 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.

- *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 wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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).

enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
205	ja	ja	abgeschlossen, Extensionsphase laufend	Beginn Phase 1b: August 2010 Beginn Phase 2: März 2012 Datenschnitt für die primäre Analyse: Juni 2014 Extensionsphase laufend	Lenvatinib + Everolimus, Lenvatinib, Everolimus
Quelle: Eisai Inc. 2016a					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-1 „Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ist der 15.08.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

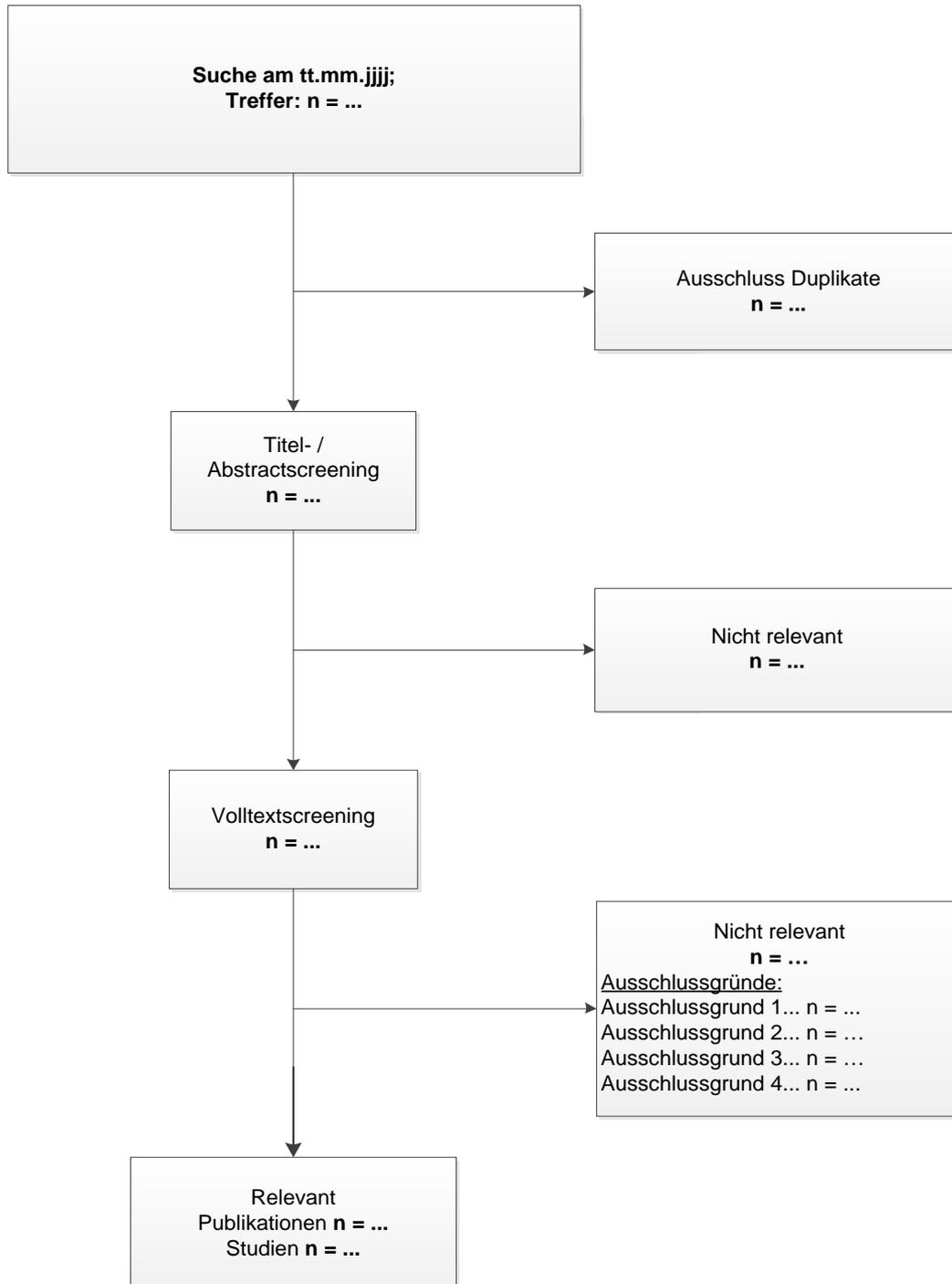
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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



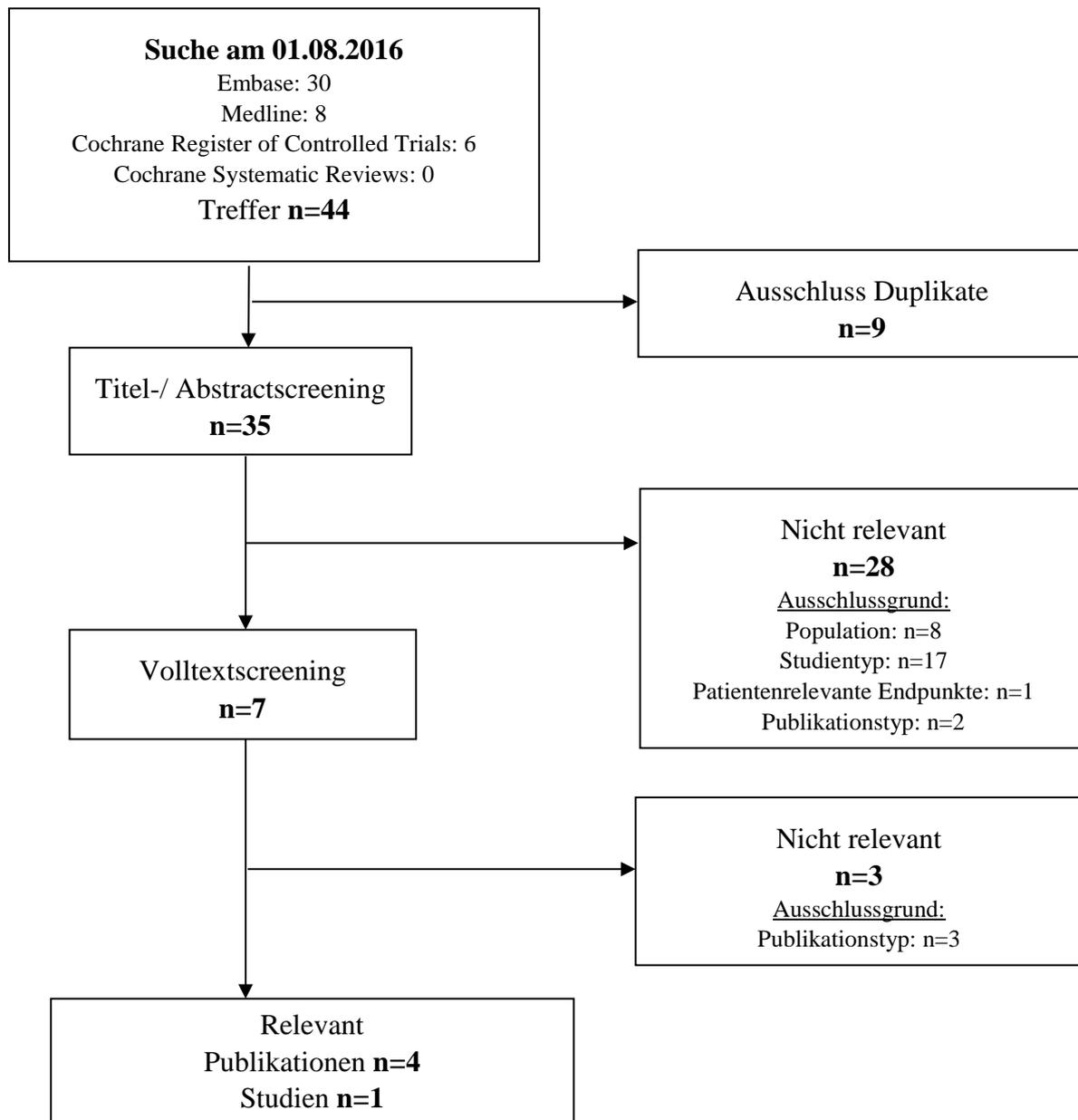


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 01.08.2016 nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib (Kispalyx®) ergab 44 Treffer, von denen neun Treffer Duplikate waren. Von den übrigen 35 Treffern wurden alle bis auf sieben Treffer im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien begründet ausgeschlossen. Von diesen sieben Treffern wurden auf Ebene des Volltextscreenings drei Treffer begründet ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Somit wurden vier Publikationen (Glen 2016; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016) für die Nutzenbewertung als relevant eingestuft.

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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
205	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2016) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2014b, 2014a, 2016)	ja	ja	abgeschlossen, Extensionsphase laufend
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); WHO: World Health Organization a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Studienregisterrecherche zu Tabelle 4-3 wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und im Register PharmNet.Bund am 01.08.2016 durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt bei der Suche nach Studien mit Lenvatinib (Kisplyx[®]) 150 Treffer. Die relevante Studie (Eisai Inc. 2015a) wurde in fünf Registereinträgen

identifiziert, die in Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D aufgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
205	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	ja clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov 2016) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2014b, 2014a, 2016)	ja (Glen 2016; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)
<p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ggf.: gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization; z. B.: zum Beispiel</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
205	RCT, multizentrisch, 1:1:1 Randomisierung, Open-Label, Phase 1b/2 Studie	Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem vorwiegend klarzelligem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung sowie einem radiologischen Nachweis der Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der Beendigung der vorangegangenen Therapie oder innerhalb der anschließenden neun Monate	Lenvatinib + Everolimus (N=51), Lenvatinib (N=52) Everolimus (N=50)	1. <u>Prä-Randomisierungsphase (bestehend aus Screening- und Baseline-Zeitraum):</u> bis zu 21 Tage 2. <u>Randomisierungsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase):</u> Ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Eintritt von insgesamt mindestens 90 Progressions-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme sowie mindestens 60 PFS-Ereignissen für jeden der prä-spezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen) 3. <u>Extensionsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase¹)</u>	37 Zentren in fünf Ländern (Polen: 4; Spanien: 4; Tschechien: 5; UK: 11; USA: 13) <u>Zeitraum der Durchführung:</u> Beginn Phase 1b: 12.08.2010 Phase 2b: 16.03.2012 bis 13.06.2014 (Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS Verträglichkeit
<p>OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p> <p>1: Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts in der Randomisierungsphase waren, sind in die Extensionsphase überführt und dort wie in der Randomisierungsphase weiterbehandelt oder nach Therapiebeendigung alle 12 Wochen bzgl. ihres Langzeitüberlebens bis zum Tod weiterbeobachtet worden.</p>						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Lenvatinib + Everolimus ¹	Lenvatinib	Everolimus	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
205	Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg und zwei 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette), Einnahme einmal täglich, oral	Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg- und eine 4 mg-Kapsel(n)), Einnahme einmal täglich, oral	Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten), Einnahme einmal täglich, oral	Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung
etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; z. B.: zum Beispiel 1: Patienten im Kombinationstherapiearm nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein.				

Nach der Charakterisierung der Interventionen in der Studie 205 ist in der nachfolgenden Tabelle die Studienpopulation charakterisiert (Tabelle 4-7).

Der in Tabelle 4-6 dargestellte Therapiearm B (Lenvatinib in Monotherapie) entspricht nicht der Zulassung von Kisplyx[®] als Kombinationstherapie und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt allein auf Basis der Studienarme A (Lenvatinib + Everolimus) und C (Everolimus).

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

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ¹ (N=153)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	61,7 (8,2)	58,9 (9,2)	61,3 (8,8)
Median (Min; Max)	61,0 (44; 79)	58,5 (37; 77)	61,0 (37; 79)
Altersgruppe (Jahre) (N (%))			
≤ 65	31 (60,8)	39 (78,0)	99 (64,7)
> 65	20 (39,2)	11 (22,0)	54 (35,3)

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt¹ (N=153)
Geschlecht (N (%))			
Männlich	35 (68,6)	38 (76,0)	112 (73,2)
Weiblich	16 (31,4)	12 (24,0)	41 (26,8)
Ethnische Gruppe (N (%))			
Kaukasisch	50 (98,0)	47 (94,0)	149 (97,4)
Asiatisch	1 (2,0)	2 (4,0)	3 (2,0)
Anteil Chinesisch	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
Unbekannt ²	0	1 (2,0)	1 (0,7)
Ethnizität (N (%))			
Spanisch oder lateinamerikanisch	5 (9,8)	3 (6,0)	10 (6,5)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	46 (90,2)	46 (92,0)	142 (92,8)
Unbekannt ²	0	1 (2,0)	1 (0,7)
ECOG-PS (N (%))			
0	27 (52,9)	28 (56,0)	84 (54,9)
1	24 (47,1)	22 (44,0)	69 (45,1)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	79,4 (13,5)	82,7 (15,5)	80,8 (14,9)
Median (Min; Max)	80,2 (55,0; 116,0)	81,1 (50,0; 128,0)	80,0 (50,0; 129,5)
Hämoglobin (N (%))			
≤ 13 g / dL für Männer, ≤ 11,5 g / dL für Frauen	33 (64,7)	31 (62,0)	100 (65,4)
> 13 g / dL für Männer, > 11,5 g / dL für Frauen	18 (35,3)	19 (38,0)	53 (34,6)
Korrigiertes Serumcalcium (N (%))			
≥ 10 mg / dL	6 (11,8)	8 (16,0)	22 (14,4)
< 10 mg / dL	45 (88,2)	42 (84,0)	131 (85,6)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung (Monate)			
Mittelwert (SD)	45,0 (42,0)	43,9 (41,5)	45,9 (42,1)
Median (Min; Max)	31,8 (5,1; 215,9)	26,0 (2,0; 147,2)	31,7 (2,0; 215,9)

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt¹ (N=153)
Alter bei Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	57,9 (8,4)	55,3(8,9)	57,6 (8,7)
Median (Min; Max)	58,0 (37; 75)	56,0 (34; 73)	57,0 (34; 75)
RCC-Diagnoseklassifikation (N (%))			
Klarzellig	50 (98,0)	50 (100)	151 (98,7)
Chromophob ³	0	0	1 (0,7)
Andere ⁴	1 (2,0)	0	1 (0,7)
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn (N (%))			
Inoperabel fortgeschritten	4 (7,8)	1 (2,0)	8 (5,2)
Metastasiert	47 (92,2)	49 (98,0)	145 (94,8)
MSKCC-Risikoscore (N (%))⁵			
Günstig (Wert=0)	12 (23,5)	12 (24,0)	NA
Intermediär (Wert=1)	19 (37,3)	19 (38,0)	NA
Ungünstig (Wert=2 oder höher)	20 (39,2)	19 (38,0)	NA
Heng-Kriterien (N (%))⁶			
Günstig (Wert=0)	8 (16,0)	9 (18,0)	NA
Intermediär (Wert=1 oder 2)	32 (64,0)	29 (58,0)	NA
Ungünstig (Wert=3 oder höher)	10 (20,0)	12 (24,0)	NA
Anzahl der vorangegangene Therapieregime (N (%))			
1	44 (86,3)	41 (82,0)	131 (85,6)
2	6 (11,8)	9 (18,0)	19 (12,4)
3	1 (2,0)	0	3 (2,0)
Art der vorangegangenen Therapie (N (%))⁷			
Adjuvant ⁸	6 (11,8)	1 (2,0)	12 (7,8)
Neo-Adjuvant ⁸	0	2 (4,0)	3 (2,0)
Therapeutisch	41 (80,4)	44 (88,0)	128 (83,7)
Erhaltend	5 (9,8)	3 (6,0)	12 (7,8)
Unbekannt	1 (2,0)	0	1 (0,7)
Vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung (N (%))			
Ja	51 (100,0)	50 (100,0)	153 (100,0)
1	51 (100,0)	50 (100,0)	153 (100,0)

Charakteristika	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Gesamt ¹ (N=153)
Vorangegangene biologische Wirkstoffe (N (%))⁹			
Ja	8 (15,7)	13 (26,0)	28 (18,3)
1	7 (13,7)	12 (24,0)	23 (15,0)
2	1 (2,0)	1 (2,0)	5 (3,3)
Nein	43 (84,3)	37 (74,0)	125 (81,7)

dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; g: Gramm; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: number (Anzahl); RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

1: Unter „Gesamt“ werden Patienten von Arm A, Arm B und Arm C zusammengefasst.

2: Ethnische Gruppe und Ethnizität wurden für einen Patienten im Everolimus-Arm nicht registriert und als unbekannt definiert.

3: Schwerwiegende Protokollverletzung.

4: Geringe Protokollverletzung: Dieser Patient hatte ursprünglich eine histologisch bestätigte Diagnose eines Nierenzellkarzinoms und zu Studieneintritt eine Diagnose eines teilweise klarzelligen, teilweise papillären Nierenzellkarzinoms. Dies stellte eine geringfügige Protokollverletzung dar, da, gemäß Einschlusskriterium 3, nur Patienten in die Studie aufgenommen werden sollten, für die eine mittels Gewebeprobe bestätigte Diagnose, eines überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinoms vorlag.

5: Der Gesamtrisikowert basiert auf drei Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte.

6: Der Gesamtrisikowert basiert auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozytenzahl zu Baseline und Zeit von Diagnose bis Randomisierung. Die prozentualen Angaben basieren auf der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte.

7: Patienten können mehreren Kategorien zugeordnet sein.

8: Nach Datenbankschluss wurde festgestellt, dass die Patienten zum Zeitpunkt des Beginns einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung bereits an einer metastasierten Erkrankung litten, also keine adjuvante oder neo-adjuvante Therapie erhalten hatten.

9: Interferon, Interleukin 2 oder experimentelle biologische Wirkstoffe wie Anti-PD1-Antikörper, Anti-Angiopoietin-Peptibody, Peptidimpfstoffe und Anti-CD20 Antikörper.

Quelle: Eisai Inc. 2015a

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird die Studie 205 herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden,

Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7).

Studiendesign

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine multizentrisch, randomisiert, Open-Label durchgeführte Phase 1b/2-Studie, die Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung untersucht.

Es waren 37 Studienzentren in fünf Ländern (Polen, Spanien, Tschechien, UK, USA) beteiligt.

Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prä-Randomisierungsphase, 2. Randomisierungsphase und 3. Extensionsphase. In der ersten Phase, der Prä-Randomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). An Tag -1 oder an Tag eins des 1. Zyklusses vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation wurden die Untersuchungen zu Studienbeginn durchgeführt, wobei die hämatologische und die klinisch-chemische Untersuchung sowie der Schwangerschaftstest auch bis zu 72 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation durchgeführt werden konnten. Zudem wurde erneut die Eignung zur Studienteilnahme anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft (Baseline-Zeitraum). In der Randomisierungsphase wurden die Patienten mittels 1:1:1 Randomisierung einem der drei Studienarme zugeteilt. Im Kombinationstherapiearm erhielten die Patienten Lenvatinib in Kombination mit Everolimus täglich in einer Dosierung von Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) in Kombination mit Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette). Lenvatinib und Everolimus wurden hierbei gleichzeitig eingenommen. Im Lenvatinibarm erhielten die Patienten Lenvatinib täglich in einer Dosierung von 24 mg (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel). Die Patienten im Everolimusarm (Kontrollgruppe) erhielten Everolimus täglich in einer Dosierung von Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten). Die Randomisierungsphase begann ab Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und endete mit der Beobachtung von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen gesamt über alle drei Studienarme und mindestens 60 PFS-Ereignissen für jeden der prä-spezifizierten Vergleiche zwischen den Therapiearmen. Die abschließende Extensionsphase bestand aus einer Behandlungsphase sowie dem Follow-up-Zeitraum. Während der Extensionsphase blieben solche Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse des primären Endpunkts noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, in dem bei der Randomisierung zugewiesenen Therapiearm. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer bestätigten Progression oder eines sonstigen gemäß Studienprotokoll vorgeschriebenen Grundes die Einnahme der Studienmedikation bereits während der Randomisierungsphase beendet hatten, gingen direkt in die Nachbeobachtung über. Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes oder bis zum Widerruf der Einwilligung des Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle zwölf Wochen für alle Patienten

durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendet hatten, wurden ebenfalls alle acht Wochen bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung nachbeobachtet (Eisai Inc. 2015a).

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib in Kombination mit Everolimus; Arm B: Lenvatinib; Arm C: Everolimus), stratifiziert nach „Hämoglobin“ (zwei Ausprägungen: Männer: ≤ 13 g / dL und > 13 g / dL; Frauen: $\leq 11,5$ g / dL und $> 11,5$ g / dL) und „korrigiertem Serumkalzium“ (zwei Ausprägungen: ≥ 10 mg / dL und < 10 mg / dL). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon („dynamic balancing procedure“) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studienbehandlung, infolge des Open-Label-Designs der Studie, nicht verblindet. Da die Behandlungssequenz mittels IxRS verdeckt ermittelt wurde, war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment) (Eisai Inc. 2015a).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 205 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden OS, ORR sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Eisai Inc. 2015a). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS

Verträglichkeit

- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4
- UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt OS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“

(≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.

Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um die primäre Analyse zu aktualisieren. Die zweite Analyse mit Datenschnitt 10.12.2014 wurde auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, nachdem noch circa die Hälfte der Studienpopulation in der Studie 205 verblieben war. Die dritte Analyse mit Datenschnitt 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der FDA vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Für den **Endpunkt PFS** wurde das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach Hämoglobinwert (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert. Das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel und wurde über eine Log-log-Transformation berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 auf Basis der Daten des IIR und der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Zur Konsistenzprüfung des Endpunkts PFS werden ergänzend die Ergebnisse des Endpunkts ORR dargestellt.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten des SAS durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Kombinationstherapie von Lenvatinib und Everolimus und Everolimus Monotherapie) der Studie 205 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 61,7 Jahre im Kombinationsarm und 58,9 Jahre im Everolimusarm. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar und machte im Kombinationsarm 68,6 % und im Everolimusarm 76 % aller Patienten aus. 98 % der Patienten im Kombinationsarm bzw. 94 % der Patienten im Everolimusarm zählten zur ethnischen Gruppe der Kaukasier.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die Prognosescores (ECOG Performance Status, MSKCC-Risikoscore und Heng-Kriterien) war in beiden Gruppen vergleichbar. Der Hämoglobin-Wert in der Ausprägung ≤ 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL für Frauen betrug im Kombinationsarm 64,7 % und im Everolimusarm 62 % und in der Ausprägung > 13 g / dL für Männer und $> 11,5$ g / dL für Frauen 35,3 % im Kombinationsarm und 38 % im Everolimusarm. Auch das korrigierte Serumkalzium war in beiden Ausprägungen (≥ 10 mg / dL und < 10 mg / dL) in beiden Armen vergleichbar.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-7).

Zusammenfassend können die Unterschiede zwischen dem Kombinationsarm und dem Everolimusarm als gering eingestuft werden. Es kann von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie 205 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehört zu 97,4 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Vier der fünf Länder mit Studienzentren sind europäische Länder (Tschechien: N=23, Polen: N=26, Spanien: N=18, UK: N=50) und tragen mit insgesamt 117 Patienten den Großteil zur gesamten Studienpopulation bei. Auch die Patienten aus Zentren der USA (N=36) werden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spiegelt sich somit auch in der Vergleichbarkeit der

Therapieempfehlungen der deutschen (LPO 2015) und der europäischen (Escudier 2014; Ljungberg 2016) bzw. der internationalen Leitlinien wider (NCCN 2016).

Zudem entsprechen die Einschlusskriterien für die Studienpopulation der Patientengruppe mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahre für Frauen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie 205 liegt bei 61 Jahren. Dies ist ein übliches Phänomen, das in vielen onkologischen Studien auftritt. Es kann durch eine generell höhere Bereitschaft jüngerer Patienten an klinischen Studien teilzunehmen, erklärt werden. Zudem zeigt sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Interaktion bezüglich des Alters. Es kann davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse finden sich ebenfalls keine relevanten Interaktionen, so dass auch hier von einer guten Übertragbarkeit ausgegangen werden kann.

Desweiteren entspricht die Intervention in Studie 205 Lenvatinib (18 mg) in Kombination mit Everolimus (5 mg) einmal täglich oral der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation für Kisplyx® eingesetzten Dosierung und Darreichungsform (Eisai Europe Ltd. 2016).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie 205 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
205	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015). Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein interaktives Sprachdialogsystems (IxRS) realisiert (Allocation Concealment). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder - wie bei den Verträglichkeitsendpunkten und den Subgruppenanalysen - gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z.B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Die Darstellung der Ergebnisse gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden (Tabelle 4-8). Die fehlende Verblindung stellt in dieser onkologischen Studie mit dem patientenrelevanten objektiv erhebbaren Endpunkt Gesamtüberleben keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar. Insbesondere für die beiden patientenrelevanten Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit, OS und PFS, führt die fehlende Verblindung zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Das OS entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS erfolgte durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren und stellt somit ebenfalls keinen Grund für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial dar.

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	-	UE ¹
205	ja	ja	nein	ja
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Berichtet als Anzahl Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 .				

4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
205	<p>OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zu dem sie bekanntermaßen am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die erste Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 13.06.2014 statt. Es wurden darüber hinaus zwei post-hoc-Analysen durchgeführt, um die erste Analyse zu aktualisieren. Datenschnitt für die zweite Analyse war der 10.12.2014 und für die dritte Analyse der 31.07.2015. Diese zwei post-hoc-Analysen wurden durchgeführt, um neben dem deutlich belegten Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie für den Endpunkt PFS auch hinsichtlich des zweiten patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkts OS den Vorteil der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus durch Daten mit weiter erhöhter Aussagekraft zu untermauern.</p> <p>Die Überlebenszeitkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus in Monotherapie mit dem zugehörigen 95 %-KI für das OS zu berechnen.</p> <p>Die Analysen des Endpunkts OS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.</p>
<p>CSR: Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)</p>	

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

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

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt OS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-11).

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.

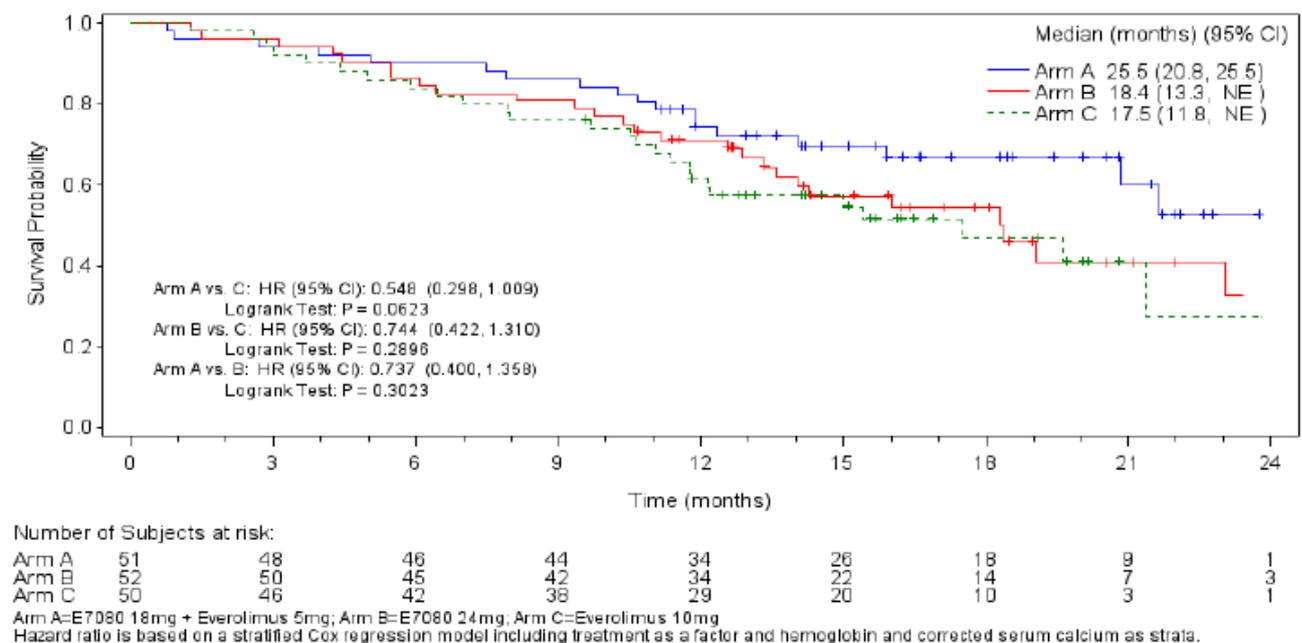


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2015a

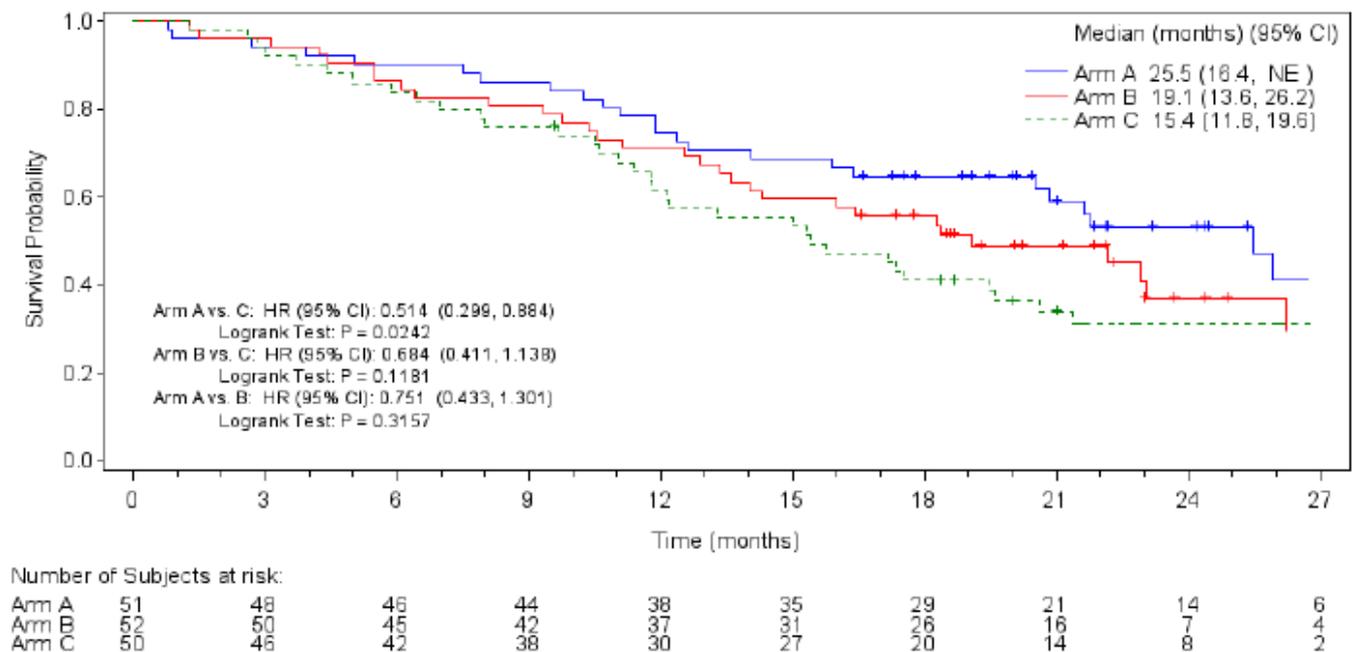


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 10.12.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: Eisai Inc. 2015a

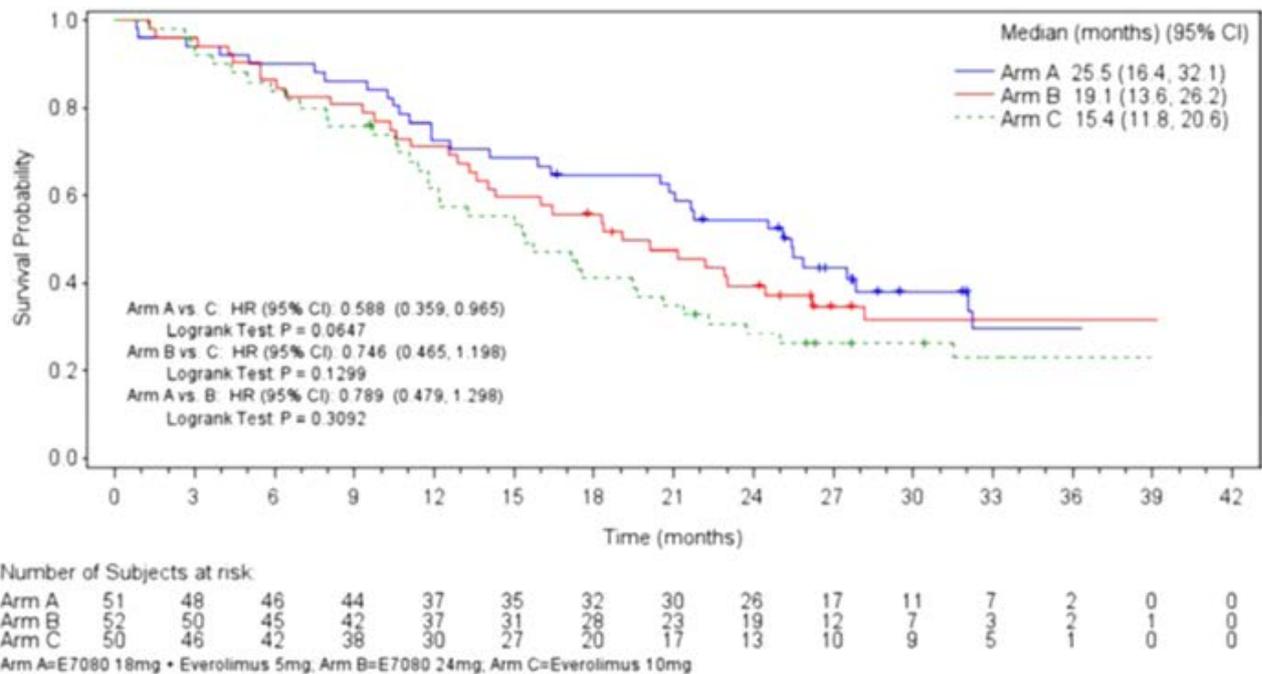


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio

Quelle: EMA 2016

Nach den Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS aus dem RCT zu den Datenschnitten 13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015 sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse der dazugehörigen Analysen dargestellt.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte: 13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR ² [95 %-KI]	Stratifizierter Log-Rank p-Wert ³
	Ereignisse/N (%)	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]		
OS (Datenschnitt: 13.06.2014)	19/51 (37,3)	25,5 [20,8; 25,5]	26/50 (52,0)	17,5 [11,8; NE]	0,55 [0,30; 1,01]	0,0623
OS (Datenschnitt: 10.12.2014)	24/51 (47,1)	25,5 [16,4; NE]	33/50 (66,0)	15,4 [11,8; 19,6]	0,51 [0,30; 0,88]	0,0242
OS (Datenschnitt: 31.07.2015)	32/51 (62,7)	25,5 [16,4; 32,1]	37/50 (74,0)	15,4 [11,8; 20,6]	0,59 [0,36; 0,97]	0,0647

N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1: Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.

2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.

3: Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet.

Quelle: Eisai Inc. 2015a; EMA 2016

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für alle drei Datenschnitte keine relevante Abweichung von der Proportionalitätsannahme (d.h. die Kurven laufen hinreichend parallel), welche die Grundlage des Cox-Modells für proportionale Hazards darstellt. Damit kann das HR auf Basis des Cox-Modells berechnet werden. Auch die Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Überleben sind damit valide und interpretierbar.

Die Analysen für den Endpunkt OS zeigten zu allen drei Datenschnitten gleichgerichtete und sehr ähnliche HR zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Die mediane Überlebensdauer lag im Kombinationsarm für alle drei Datenschnitte bei 25,5 Monaten, während sie im Everolimusarm bei 17,5 Monaten (Datenschnitt 13.06.2014) bzw. 15,4 Monaten (Datenschnitt 10.12.2014 und Datenschnitt 31.07.2015) lag (Tabelle 4-12). Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil im medianen Überleben von 8,0 bis 10,1 Monaten zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus.

Zu den HR mit den entsprechenden 95 %-KI wurden – wie üblich - Log-Rank-Tests für jeden Datenschnitt durchgeführt. Da der Log-Rank-Test und das 95 %-KI für das HR nicht auf Basis desselben Ansatzes berechnet werden, kann es hier zu Abweichungen bezüglich der Signifikanz kommen. Eine Ursache liegt in der Methodik, da der Log-Rank-Test als nicht-parametrischer Ansatz auf logarithmierten Rängen basiert und nur asymptotisch äquivalent ist zum Likelihood Ratio Test, der im Cox-Modell verwendet wird. Im vorliegenden Dossier wird auf Basis des 95 %-KI des HR von statistischer Signifikanz gesprochen, wenn das KI komplett unterhalb der Eins liegt. Diese Signifikanz wird zusammen mit dem Unterschied im medianen Überleben für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der p-Wert des Log-Rank-Tests wird zusätzlich berichtet und hat nur beschreibenden Charakter.

Basierend auf dem stratifizierten Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie für den ersten Datenschnitt einen eindeutigen numerischen Vorteil (Datenschnitt 13.06.2014: HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]). Da der Zeitpunkt dieses Datenschnitts auf dem Erreichen der notwendigen Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt der Studie 205 basiert und nicht primär zum Nachweis eines Vorteils im OS vorgesehen war, kann der deutliche numerische Vorteil hinsichtlich des Überlebens zu dem Zeitpunkt sowohl als klinisch relevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden.

Diese Interpretation wird durch die Analyse der beiden aktuellsten Datenschnitte, die auch insbesondere zur Beurteilung der OS durchgeführt wurden, weiter untermauert. In beiden aktuelleren Datenschnitten lassen sich statistisch belegbare Vorteile der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie hinsichtlich des OS (Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]; Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97]) nachweisen (Tabelle 4-12).

Insgesamt belegen die Ergebnisse, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte, einen robusten und signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunktes PFS

Studie	Operationalisierung
205	<p>PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert.</p> <p>Als Datenschnitt für die Analyse war der Zeitpunkt des Auftretens von insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignissen in allen Studienarmen und mindestens 60 PFS-Ereignissen in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch den Prüfarzt sowie durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse) für den Datenschnitt 13.06.2014. Die Auswertung des IIR, eine Analyse, die im Zulassungsverfahren der FDA post-hoc angefordert wurde, stellt auf Grund ihres verblindeten und unabhängigen Charakters im Folgenden die Hauptanalyse dar. Die Auswertung durch den Prüfarzt wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p> <p>Für alle Patienten wurde routinemäßig durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorbeurteilungen initial während der Prä-Randomisierungsphase sowie anschließend alle acht Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung (Randomisierungsphase): Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens, des Thorax, des Abdomens und aller bekannten Krankheitsorte. • Hirn-Scans zum Zeitpunkt des Screenings mittels CT oder MRT, bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte oder, sofern klinisch indiziert, zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten (alle acht Wochen) vorgenommen. • Knochen-Scans innerhalb von 42 Tagen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und dann bei positivem Befund alle 24 Wochen nach Randomisierung oder wenn klinisch indiziert und innerhalb von einer Woche, nachdem ein CR oder PR nachgewiesen wurde. <p>Die Überlebenszeitkurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus in Monotherapie mit zugehörigen 95 %-KI für das PFS zu berechnen.</p> <p>Die Analysen des Endpunktes PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse zum PFS wurden die in Kapitel 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dargestellt.</p> <p>Ergänzend wurden die im CSR berichteten Analysen zur ORR dargestellt, um die Ergebnisse zum PFS zu untermauern.</p>
<p>CR: Complete Response (vollständiges Tumoransprechen); CSR: Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht); CT: Computertomografie; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (teilweises Tumoransprechen); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 205 wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Gesamtüberleben beschrieben - subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-14).

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

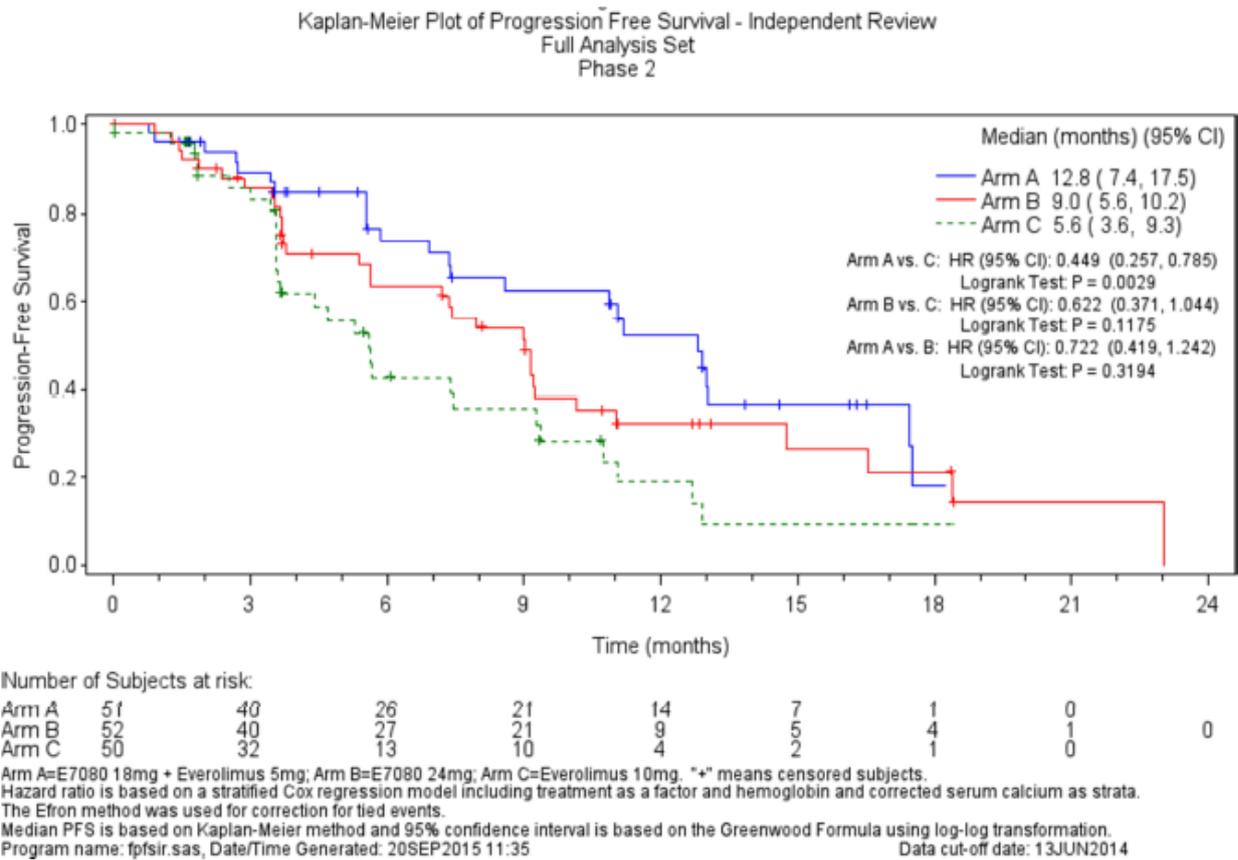


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Arm A=Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm B=Lenvatinib 24 mg; Arm C=Everolimus 10 mg (Arm B wird nicht bewertet, da nur die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zugelassen ist).

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio

Quelle: Eisai Inc. 2015b

Nach der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS zum Datenschnitt 13.06.2014 bestimmt mittels IIR sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse der dazugehörigen Analyse dargestellt.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für PFS (IIR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR ² [95 %-KI]	Stratifizierter Log-Rank p-Wert ³
	Ereignisse/N (%)	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]		
PFS (IIR)	24/51 (47,1)	12,8 [7,4; 17,5]	29/50 (58,0)	5,6 [3,6; 9,3]	0,45 [0,26; 0,79]	0,0029

dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; mg: Miligramm
N: number (Anzahl); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.
2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.
3: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Quelle: Eisai Inc. 2015b

Die Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis der IIR zeigte einen Effektschätzer zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Das mediane PFS war im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus mit 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]) 7,2 Monate länger als im Everolimusarm mit 5,6 Monaten (95 %-KI [3,6; 9,3]) (Tabelle 4-15). Somit ergab sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter absoluter Vorteil von 7,2 Monaten für das mediane PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus.

Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]) (Tabelle 4-15). Da das stratifizierte HR unter dem von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von $< 0,5$ liegt, ist das Ergebnis als klinisch relevant zu betrachten.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Tabelle 4-16: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Stratifiziertes Cox-Modell	Stratifizierter Log-Rank
	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]	Median ¹ (Monate) [95 %-KI]	HR ² [95 %-KI]	p-Wert ³
PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0005

dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Miligramm; N: number (Anzahl); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

1: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.

2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit Behandlung als Kovariate ermittelt.

3: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

Quelle: Eisai Inc. 2015a

Die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts PFS (Tumorbewertung durch den Prüfarzt) zeigt sich konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse des Endpunkts PFS mittels IIR. Auch hier ergab sich ein Effektschätzer zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Die Kombinationstherapie zeigte im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie sowohl bezogen auf das mediane PFS (Lenvatinib in Kombination mit Everolimus: 14,6 Monate; 95 %-KI [5,9; 20,1]; Everolimus: 5,5 Monate; 95 %-KI [3,5; 7,1]) mit einem klinisch relevanten absoluten Vorteil von 9,1 Monaten als auch bezogen auf das Risiko einer Progression basierend auf dem Cox-Modell (HR 0,40; 95 %-KI [0,24; 0,68]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Die Sensitivitätsanalyse stützt somit die Robustheit der Hauptanalyse (Tabelle 4-16).

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Stratifiziertes Cox-Modell HR² [95 %-KI]	Stratifizierter Log-Rank p-Wert³
	Median¹ (Monate) [95 %-KI]	Median¹ (Monate) [95 %-KI]		
<i>Im CSR berichtete Analyse (bestimmt mittels IIR)</i>				
Jegliche Progression der Erkrankung und Tod als PFS-Ereignis	11,1 [7,4; 13,0]	5,3 [3,6; 6,4]	0,48 [0,30; 0,76]	0,0017
<i>Im CSR berichtete Analysen (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)</i>				
ECOG-PS als Stratum	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,43 [0,25; 0,72]	0,0012
Klinische Progression als PFS-Ereignis	11,1 [5,6; 17,5]	5,5 [3,6; 7,0]	0,44 [0,27; 0,72]	0,0010
Zensierte Patienten mit Progression der Erkrankung basierend allein auf Pleuraerguss ⁴	14,6 [5,9; 20,1]	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0005
Jede Progression der Erkrankung und Tod als PFS-Ereignis	10,7 [5,6; 17,5]	5,5 [3,6; 6,4]	0,40 [0,25; 0,63]	0,0001
Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation aus Medikationsplan	14,7 [5,6; 20,5]	5,5 [3,6; 9,3]	0,41 [0,24; 0,71]	0,0011
<i>Von der EMA angeforderte post-hoc-Analysen (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)</i>				
Ausschluss zweier Studienzentren mit hohen Patientenzahlen (je eines in Polen und UK)	11,2 [5,6; 20,1]	5,3 [3,0; 7,1]	0,45 [0,26; 0,77]	0,0019
Lost-to-follow-up und neue Krebsbehandlung als Ereignis	11,2 [5,6; 20,1]	5,5 [3,6; 7,1]	0,46 [0,28; 0,75]	0,0019
<p>CSR: Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UK: United Kingdom</p> <p>1: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit Behandlung als Kovariate ermittelt.</p>				

3: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet.

4: Dies betraf lediglich einen Patienten aus dem für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevanten Therapiearm B (Lenvatinib 24 mg), was erklärt, wieso die Werte identisch mit den in Tabelle 4-19 berichteten sind. Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse dennoch hier gezeigt.

Quelle: Eisai Inc. 2015a, 2015b; Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Figure FD120-AQ31a-01, S. 1 und Figure FD120-AQ33-01, S. 2

Alle Sensitivitätsanalysen zur weiteren Absicherung der Ergebnisse weisen ein HR auf, dass statistisch signifikant zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und unter dem von der DGHO im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von < 0,5 liegt. Damit unterstützen diese Sensitivitätsanalysen die klinische Relevanz des PFS und bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse.

Ergänzende Ergebnisse für die ORR

Zur Überprüfung der Robustheit werden ergänzend die Ergebnisse der ORR dargestellt.

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit dem besten Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) in Form eines CR oder eines PR. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde, analog zu PFS, unter Verwendung radiologischer Bildgebungsverfahren anhand der RECIST Kriterien v 1.1 durch IIR sowie durch den Prüfarzt zum Datenschnitt 13.06.2014 bestätigt. Die Analysen des ergänzenden Endpunkts ORR wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)

	Lenvatinib + Everolimus (N=51)	Everolimus (N=50)	Behandlungseffekte		
	Ereignisse/N (%)	Ereignisse/N (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
ORR (IIR)	18/51 (35,3)	0/50 (0,0)	NE [5,00; NE] ¹	57,49 [6,18; NE] ²	35,29 [22,18; 48,41]
ORR (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	22/51 (43,1)	3/50 (6,0)	7,2 [2,3; 22,5]	11,89 [3,27; 43,26]	37,14 [22,03; 52,24]

IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

1: RR basiert auf dem Score-Test nach Farrington-Manning (eigene post-hoc Berechnung).
2: OR basiert auf der exakten Methode (eigene post-hoc Berechnung).

Quelle: Eisai Inc. 2015a, 2015b; Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 6.1, S. 3, 4

Die Analyse des ergänzenden Endpunkts ORR (IIR) ergab für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus als Monotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil. Dieser spiegelt sich in allen drei Effektmaßen wieder, bei denen für die relativen Effektmaße das 95 %-KI deutlich über der Eins liegt, für die Differenz deutlich über der Null. Die

entsprechenden Ergebnisse der Bewertung durch den Prüfarzt sind konsistent dazu (Tabelle 4-18).

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten im Rahmen der Studie 205 erhoben.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

In der Studie 205 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit - RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
205	<p>Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand zu allen drei Datenschnitten auf Basis des SAS statt. Auf Grund der Reife der Daten, werden im Rahmen dieses Dossiers allein die Ergebnisse des letzten Datenschnitts (31.07.2015) dargestellt, der auch im EPAR berücksichtigt wurde.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 16.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.</p> <p>Im vorliegenden Dossier erfolgt eine Darstellung und Untersuchung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) • SUE, definiert als UE, das <ul style="list-style-type: none"> ○ zum Tod führte ○ lebensbedrohlich war (Ereignis, das zum Zeitpunkt des Auftretens ein tödliches Risiko für den Patienten bedeutet; kein Ereignis, das hypothetisch zum Tod führen könnte, wenn es einen höheren Schweregrad hätte) ○ eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte ○ zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität führte ○ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war. ○ Andere bedeutende medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren, zum Tod oder einem Krankenhausaufenthalt geführt hätten, aber nach medizinischer Beurteilung eine Gefährdung für den Patienten bedeutet oder eine Intervention erforderlich gemacht hätten, um die Folgen eines SUE zu vermeiden, wurden auch als SUE betrachtet. <p>Einzelereignisse wie Schwangerschaft, Überdosierung und während der Behandlung auftretende signifikant abnorme Laborwerte wurden ebenfalls als SUE angesehen, sofern sie eines der oben genannten Kriterien erfüllten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Ergänzend zu den kategorialen Verträglichkeitsendpunkten werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils die Analyse jeglicher UE und die häufigsten Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrachtet. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Betrachtung der Einzel-UE wurden alle Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 herangezogen bei denen mindestens fünf Patienten ein Ereignis des Grades 3 oder 4 in mindestens einer Behandlungsgruppe aufwiesen.

- Jegliches UE
- Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4
- Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4
- Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4
- Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4
- Arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4

Die Analyse basiert auf dem SAS.

Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden zwei Analysen durchgeführt:

- Hauptanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 %-KI wurde mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet.
- Supportive Analyse: Inzidenzrate der UE, definiert als der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Die Effektmaße OR, RR und RD werden auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Time-to-first-Event Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205	UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
	UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
	SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Therapieabbruch führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
	UE mit CTCAE Grad \geq 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Die Endpunkte wurden unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens eine Untersuchung der Sicherheitsparameter erhalten haben. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse zur Verträglichkeit der Studie 205 für die relevante Population dargestellt. Vor der Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst eine Übersicht der Gesamtbeobachtungszeiten der UE in der Studie 205. Anschließend werden die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen), der supportiven Inzidenzraten der UE und die jeweiligen ergänzenden Analysen tabellarisch dargestellt.

Übersicht der Gesamtbeobachtungszeiten der UE

Tabelle 4-24: Zusammenfassung Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus
Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE (Tage)^{1, 2}		
N	51	50
Mittelwert (Standardabweichung)	361,8 (278,68)	223,3 (206,67)
Median (Minimum; Maximum)	267,0 (15; 987)	160,0 (28; 1022)
N: number (Anzahl); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Länge der Gesamtbeobachtungszeit der UE = Letztes Datum der Auswertung der Sicherheitsanalyse – Datum der ersten Dosierung des Studienpräparats +1. 2: Das letzte Datum der Auswertung der Sicherheitsanalyse ist das letzte Datum jeglicher durchgeführten Sicherheitsanalyse (z.B. Laborparameter, Vitalparameter, UE (ausgenommen das Datum des Versterbens, sofern dies nach Ende der Erfassung der UE lag) Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 9b.1, S. 5		

Wie in Tabelle 4-24 dargestellt, liegt die mediane Gesamtbeobachtungszeiten für die Kombinationstherapie um mehr als 100 Tage höher als für die Monotherapie mit Everolimus.

Als Hauptanalyse und als Analyse für die Ableitung eines geringeren oder größeren Schadens wird daher die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE dargestellt.

Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD zu Ungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier alleine auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analysen der Inzidenzraten wurden als supportive Analysen ebenfalls berichtet.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 % KI]
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	48 (38/51)	183 (25/50)	1,71 [1,02; 2,86]
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ^(a)	48 (38/51)	177 (27/50)	1,54 [0,93; 2,55]
Zeit bis zum ersten SUE	361 (30/51)	232 (21/50)	1,18 [0,66; 2,10]
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte	NE (13/51)	NE (6/50)	1,64 [0,62; 4,37]
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad \geq 3	48 (39/51)	177 (27/50)	1,59 [0,96; 2,62]
(a) sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse			
1: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.			
2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.			
Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.2, S. 6			

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE mit CTCAE Grad \geq 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,86]) zeigte sich für

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil.

Ergänzende Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die ergänzenden Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 % KI]
Zeit bis zum ersten jeglichen UE	4 (51/51)	8 (50/50)	1,51 [1,01; 2,25]
Zeit bis zur ersten Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4	NE (4/51)	NE (6/50)	0,50 [0,14; 1,83]
Zeit bis zur ersten Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4	NE (10/51)	NE (1/50)	9,22 [1,18; 72,19]
Zeit bis zur ersten Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4	NE (6/51)	NE (0/50)	NE
Zeit bis zur ersten Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4	NE (0/51)	NE (5/50)	NE
Zeit bis zur ersten arteriellen Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4	NE (7/51)	NE (1/50)	6,02 [0,74; 49,34]
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel. 2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt. Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.2, S. 6			

Für die Time-To-Event-Analyse ergaben sich für die ergänzenden Analysen der Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 und arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Fatigue und Hyperglykämie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht berechenbar, so dass auf die Inzidenzeffektmaße verwiesen werden muss. Für die ergänzende Analysen Jegliches UE (HR 1,51; 95 %-KI [1,01;2,25]) und Diarrhö mit Grad 3 oder 4 (HR 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil.

Inzidenzrate der UE (supportiv)

Supportiv zu den dargestellten Ergebnissen der Hauptanalyse der Studie 205 sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse für die Effektschätzer RR, OR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten für die Verträglichkeitsendpunkte dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	38/51 (74,5)	25/50 (50,0)	1,49 [1,08; 2,05]	2,92 [1,26; 6,76]	24,51 [6,20; 42,82]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ^(a)	38/51 (74,5)	27/50 (54,0)	1,38 [1,02; 1,87]	2,49 [1,07; 5,77]	20,51 [2,24; 38,78]
SUE	30/51 (58,8)	21/50 (42,0)	1,40 [0,94; 2,09]	1,97 [0,89; 4,35]	16,82 [-2,40; 36,05]
UE, die zum Therapieabbruch führten	13/51 (25,5)	6/50 (12,0)	2,12 [0,88; 5,15]	2,51 [0,87; 7,24]	13,49 [-1,48; 28,46]
UE mit CTCAE Grad \geq 3	39/51 (76,5)	27/50 (54,0)	1,42 [1,05; 1,91]	2,77 [1,18; 6,50]	22,47 [4,40; 40,54]
(a) sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse					
Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.1, S. 7					

Für die UE Kategorien SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Inzidenzraten.

Die Inzidenzraten der UE der Kategorien CTCAE Grad 3 oder 4 (RR 1,49; 95 %-KI [1,08; 2,05]), CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) (RR 1,38; 95 %-KI [1,02; 1,87]) und CTCAE Grad \geq 3 (RR 1,42; 95 %-KI [1,05; 1,91]) waren im Kombinationsarm statistisch signifikant höher als im Everolimusarm. Die Effektmaße OR, RR und RD der UE zum Vergleich der Inzidenzrate zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Everolimus in Monotherapie sind jedoch insgesamt sehr eingeschränkt interpretierbar, da die längere mediane Gesamtbeobachtungszeit im Kombinationsarm zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus führt (267 Tage vs. 160 Tage, Tabelle 4-24).

Ergänzende Analysen zur Inzidenzrate der UE (supportiv)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für ergänzende Analysen zur Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)

Endpunkt	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Jegliches UE	51/51 (100,0)	50/50 (100,0)	NE	NE	NE
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4	4/51 (7,8)	6/50 (12,0)	0,65 [0,20; 2,18]	0,62 [0,17; 2,36]	-4,16 [-15,80; 7,49]
Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4	10/51 (19,6)	1/50 (2,0)	9,80 [1,30; 73,78]	11,95 [1,47; 97; 31]	17,61 [6,04; 29,17]
Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4	6/51 (11,8)	0/50 (0,0)	NE [1,61; NE] ¹	14,43 [1,22; NE] ¹	11,76 [2,92; 20,61]
Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4	0/51 (0,0)	5/50 (10,0)	NE [NE; 0,72] ¹	0,08 [NE; 1,03] ¹	-10,00 [-18,32; -1,68]
Arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4	7/51 (13,7)	1/50 (2,0)	6,86 [0,88; 53,77]	7,80 [0,92; 65,89]	11,73 [1,52; 21,94]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse

1: Eigene post-hoc Berechnungen

Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.1, S. 7

Jegliche UE traten in beiden Studienarmen bei allen Patienten auf. Für die ergänzenden Analysen der einzelnen UE Anämie und arterielle Hypertonie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Inzidenzraten. Bezogen auf die UE Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie (RR NE; 95 %-KI [NE; 0,72]). Die Inzidenzraten der UE Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4 (RR 9,80; 95 %-KI [1,30; 73,78]) waren im Kombinationsarm statistisch signifikant höher als im Everolimusarm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Zur Untersuchung der Effektmodifikation wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 205 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Ethnie“ wird nicht dargestellt, da für die Subgruppenausprägung „Nicht-weiß“ die Anzahl der Patienten für die Durchführung einer explorativen Subgruppenanalyse zu klein war (n=3).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und die entsprechenden p-Werte der Tests auf Interaktion tabellarisch dargestellt. Dabei wurden p-Werte von < 0,20 als Hinweis auf eine Interaktion und p-Werte < 0,05 als Belege für eine Interaktion interpretiert.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Datenschnitt: 13.06.2014						
Geschlecht						
Männlich	25,5 [20,8; 25,5]	13/35 (37,1)	17,5 [11,0; NE]	21/38 (55,3)	0,54 [0,27; 1,08]	0,666
Weiblich	NE [11,9; NE]	6/16 (37,5)	NE [5,0; NE]	5/12 (41,7)	0,73 [0,22; 2,40]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	NE [14,1; NE]	10/31 (32,3)	17,5 [10,6; NE]	21/39 (53,8)	0,51 [0,24; 1,08]	0,570
> 65 Jahre	21,7 [11,9; 25,5]	9/20 (45,0)	NE [8,0; NE]	5/11 (45,5)	0,75 [0,25; 2,25]	
Region						
Europa	21,7 [15,9; 25,5]	18/46 (39,1)	19,6 [10,5; NE]	18/36 (50,0)	0,61 [0,32; 1,18]	0,507
USA	NE [5,0; NE]	1/5 (20,0)	15,0 [11,0; NE]	8/14 (57,1)	0,29 [0,04; 2,34]	

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	20,8 [11,9; 25,5]	18/33 (54,5)	15,0 [10,5; 21,4]	19/31 (61,3)	0,72 [0,38; 1,38]	0,104
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [11,8; NE]	7/19 (36,8)	0,116 [0,01; 0,95]	
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	25,5 [20,8; 25,5]	16/45 (35,6)	19,6 [11,8; NE]	19/42 (45,2)	0,66 [0,34; 1,29]	0,391
≥ 10 mg / dL	21,7 [3,9; 21,7]	3/6 (0,0)	9,6 [3,7; 12,2]	7/8 (87,5)	0,34 [0,09; 1,33]	
ECOG-PS						
0	NE [NE ; NE]	5/27 (18,5)	19,6 [12,2; NE]	14/28 (50,0)	0,33 [0,12; 0,93]	0,244
1	20,8 [10,7; 25,5]	14/24 (58,3)	11,4 [5,9; NE]	12/22 (54,5)	0,72 [0,33; 1,56]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	NE [11,1; NE]	6/15 (40,0)	12,2 [3,0; NE]	9/14 (64,3)	0,37 [0,13; 1,04]	0,315
Ja	25,5 [15,9; 25,5]	13/36 (36,1)	19,6 [11,8; NE]	17/36 (47,2)	0,70 [0,34; 1,45]	

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Datenschnitt: 10.12.2014						
Geschlecht						
Männlich	25,9 [20,5; NE]	15/35 (42,9)	15,4 [11,0; 19,6]	26/38 (68,4)	0,49 [0,26; 0,92]	0,409
Weiblich	19,1 [11,9; NE]	9/16 (56,3)	19,5 [5,0; NE]	7/12 (58,3)	0,80 [0,30; 2,16]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	NE [12,6; NE]	13/31 (41,9)	15,4 [10,6; 21,4]	25/39 (64,1)	0,53 [0,27; 1,04]	0,864
> 65 Jahre	21,8 [11,9; NE]	11/20 (55,0)	15,7 [8,0; NE]	8/11 (72,7)	0,59 [0,24; 1,46]	
Region						
Europa	25,5 [15,9; NE]	23/46 (50,0)	15,4 [10,5; 20,6]	24/36 (66,7)	0,59 [0,33; 1,04]	0,373
USA	NE [5,0; NE]	1/5 (20,0)	16,1 [11,0; NE]	9/14 (64,3)	0,22 [0,03; 1,75]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	16,4 [11,9; 25,5]	22/33 (66,7)	13,3 [10,5; 17,5]	24/31 (77,4)	0,69 [0,38; 1,22]	0,099
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	NE [NE ; NE]	2/18 (11,1)	NE [11,8; NE]	9/19 (47,4)	0,17 [0,04; 0,80]	

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	25,5 [16,4; NE]	21/45 (46,7)	17,5 [11,8; NE]	25/42 (59,5)	0,66 [0,37; 1,19]	0,156
≥ 10 mg / dL	21,7 [3,9; NE]	3/6 (50,0)	9,6 [3,7; 12,2]	8/8 (100,0)	0,23 [0,06; 0,88]	
ECOG-PS						
0	NE [20,5; NE]	9/27 (33,3)	17,3 [12,2; NE]	17/28 (60,7)	0,46 [0,20; 1,03]	0,598
1	20,8 [10,7; 25,9]	15/24 (62,5)	11,4 [5,9; 19,5]	16/22 (72,7)	0,61 [0,30; 1,24]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	NE [11,1; NE]	6/15 (40,0)	12,2 [3,0; 15,7]	11/14 (78,6)	0,28 [0,10; 0,75]	0,101
Ja	25,5 [15,9; NE]	18/36 (50,0)	18,4 [11,8; NE]	22/36 (61,1)	0,74 [0,40; 1,38]	
Datenschnitt: 31.07.2015						
Geschlecht						
Männlich	25,9 [20,8; NE]	20/35 (57,1)	15,4 [11,0; 19,6]	29/38 (76,3)	0,54 [0,30; 0,95]	0,257
Weiblich	18,7 [10,5; 32,2]	12/16 (75,0)	19,5 [5,0; NE]	8/12 (66,7)	01,00 [0,41; 2,44]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	25,1 [12,6; 32,2]	19/31 (61,3)	15,4 [10,6; 21,4]	29/39 (74,4)	0,64 [0,36; 1,15]	0,943
> 65 Jahre	25,5 [11,9; NE]	13/20 (65,0)	15,7 [8,0; NE]	8/11 (72,7)	0,67 [0,28; 1,61]	

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Region						
Europa	25,1 [15,9; 27,8]	29/46 (63,0)	15,4 [10,5; 21,4]	27/36 (75,0)	0,63 [0,37; 1,07]	0,869
USA	32,1 [5,0; NE]	3/5 (60,0)	16,1 [11,0; NE]	10/14 (71,4)	0,56 [0,15; 2,05]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	16,4 [11,1; 25,5]	26/33 (78,8)	13,3 [10,5; 17,5]	24/31 (77,4)	0,81 [0,47; 1,42]	0,125
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	NE [27,8; NE]	6/18 (33,3)	22,3 [11,8; NE]	13/19 (68,4)	0,34 [0,13; 0,89]	
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	25,5 [16,4; 32,2]	27/45 (60,0)	17,5 [11,8; 23,7]	29/42 (69,0)	0,72 [0,42; 1,21]	0,162
≥ 10 mg / dL	23,1 [3,9; 27,8]	5/6 (83,3)	9,6 [3,7; 12,2]	8/8 (100,0)	0,29 [0,09; 0,92]	
ECOG-PS						
0	NE [20,5; NE]	11/27 (40,7)	17,3 [12,2; 23,7]	21/28 (75,0)	0,43 [0,20; 0,88]	0,154
1	20,9 [10,7; 25,5]	21/24 (87,5)	11,4 [5,9; 19,5]	16/22 (72,7)	0,87 [0,45; 1,66]	

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	32,2 [10,5; NE]	8/15 (53,3)	12,2 [3,0; 15,7]	13/14 (92,9)	0,28 [0,12; 0,68]	0,034
Ja	24,8 [15,9; 27,5]	24/36 (66,7)	18,4 [11,8; 23,7]	24/36 (66,7)	0,87 [0,50; 1,54]	
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); USA: United States of America 1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. 2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. 3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 2.1, Ger. 2.2, Ger. 2.3, Ger. 2.4, Ger. 2.5, Ger. 2.6, Ger. 2.7, Ger. 3.1, Ger. 3.2, Ger. 3.3, Ger. 3.4, Ger. 3.5, Ger. 3.6, Ger. 3.7, Ger. 4.1, Ger. 4.2, Ger. 4.3, Ger. 4.4, Ger. 4.5, Ger. 4.6, Ger. 4.7 S. 8-91						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS ergaben sich für alle drei Datenschnitte Hinweise (p-Wert < 0,20) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hämoglobinwert“ (Datenschnitt 13.06.2014: p=0,104; Datenschnitt 10.12.2014: p=0,099; Datenschnitt 31.7.2015: p=0,125). Für die Datenschnitte 10.12.2014 und 31.07.2015 ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „korrigiertes Serumkalzium“ (Datenschnitt 10.12.2014: p=0,156; Datenschnitt 31.07.2015: p=0,162) sowie ein Hinweis (Datenschnitt 10.12.2014) auf bzw. ein Beleg (Datenschnitt 31.07.2015; p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hypertonie zu Studienbeginn“ (Datenschnitt 10.12.2014: p=0,101; Datenschnitt 31.07.2015: p=0,034). Ferner ergab sich für den Datenschnitt 31.07.2015 ein Hinweis auf Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,154).

Für alle subgruppenbildenden Merkmale mit Hinweisen auf oder Beleg für eine Interaktion sind die Effektschätzer in der jeweiligen Subgruppenausprägung gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Datenschnitt 13.06.2014: HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]; Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]; Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97], vgl. Tabelle Tabelle 4-12). Somit

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

konnte kein über die Datenschnitte konsistenter und damit für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (IIR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Datenschnitt: 13.06.2014						
Geschlecht						
Männlich	13,0 [8,6; NE]	13/35 (37,1)	5,3 [3,6; 7,4]	22/38 (57,9)	0,34 [0,17; 0,67]	0,151
Weiblich	7,4 [3,5; 17,5]	11/16 (68,8)	8,4 [3,0; 12,7]	7/12 (58,3)	0,80 [0,31; 2,08]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	13,0 [10,9; NE]	13/31 (41,9)	5,3 [3,6; 9,3]	23/39 (59,0)	0,36 [0,18; 0,72]	0,358
> 65 Jahre	7,4 [5,6; 12,9]	11/20 (55,0)	5,7 [3,6; 12,7]	6/11 (54,5)	0,64 [0,24; 1,73]	
Region						
Europa	12,8 [7,4; 17,5]	23/46 (50,0)	5,7 [3,6; 9,4]	21/36 (58,3)	0,51 [0,28; 0,93]	0,372
USA	11,2 [NE; NE]	1/5 (20,0)	5,6 [1,8; 11,1]	8/14 (57,1)	0,19 [0,02; 1,53]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	11,1 [5,6; NE]	13/33 (39,4)	5,6 [3,5; 10,7]	15/31 (48,4)	0,56 [0,27; 1,19]	0,418

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

	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Monate) [95 %-KI] Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	13,0 [8,6; 17,5]	11/18 (61,1)	5,6 [3,6; 9,3]	14/19 (73,7)	0,36 [0,16; 0,80]	
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	12,8 [7,4; 17,5]	22/45 (48,9)	5,6 [3,6; 9,4]	24/42 (57,1)	0,52 [0,29; 0,93]	0,231
≥ 10 mg / dL	NE [2,7; NE]	2/6 (33,3)	3,6 [1,8; 10,7]	5/8 (62,5)	0,18 [0,03; 0,93]	
ECOG-PS						
0	17,5 [11,2; NE]	11/27 (40,7)	5,6 [3,6; 9,4]	20/28 (71,4)	0,31 [0,15; 0,65]	0,150
1	5,9 [3,5; 11,1]	13/24 (54,2)	5,7 [3,0; 10,7]	9/22 (40,9)	0,71 [0,30; 1,68]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	NE [5,9; NE]	6/15 (40,0)	3,6 [1,8; 7,5]	9/14 (64,3)	0,12 [0,04; 0,36]	0,007
Ja	12,8 [5,6; 13,0]	18/36 (50,0)	5,7 [4,4; 10,7]	20/36 (55,6)	0,68 [0,36; 1,30]	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); USA: United States of America</p> <p>1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.</p> <p>2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.</p> <p>3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.</p> <p>Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 1.1, Ger. 1.2, Ger. 1.3, Ger. 1.4, Ger. 1.5, Ger. 1.6, Ger. 1.7, S. 92-119</p>						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (bestimmt mittels IIR) ergaben sich Hinweise (p-Wert < 0,20) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p=0,151) und „ECOG-PS“ (p=0,150). Ferner ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hypertonie zu Studienbeginn“ (p=0,007). Für alle subgruppenbildenden Merkmale mit Hinweisen auf oder Beleg für eine Interaktion sind die Effektschätzer in der jeweiligen Subgruppenausprägung jeweils gleichgerichtet zum Gesamteffekt (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79], vgl. Tabelle 4-15). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit dargestellt, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE und an der Inzidenzrate (supportiv) des UE in der Studie 205. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Time-to-first-Event Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 % KI]	p-Wert Interaktion³
Datenschnitt: 31.07.2015				
Geschlecht				
Männlich	53 (27/ 35)	183 (20/ 38)	1,63 [0,90; 2,93]	0,719
Weiblich	47 (11/ 16)	NE (5/ 12)	2,03 [0,70; 5,88]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 % KI]	p-Wert Interaktion³
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	48 (22/ 31)	421 (17/ 39)	1,89 [0,99; 3,60]	0,335
> 65 Jahre	47 (16/ 20)	85 (8/ 11)	1,12 [0,48; 2,64]	
Region				
Europa	53 (34/ 46)	169 (19/ 36)	1,51 [0,85; 2,69]	0,418
USA	43 (4/ 5)	421 (6/ 14)	2,69 [0,76; 9,58]	
Hämoglobinwert				
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	43 (26/ 33)	177 (15/ 31)	2,04 [1,07; 3,88]	0,366
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	125 (12/ 18)	183 (10/ 19)	1,25 [0,54; 2,93]	
Korrigiertes Serumkalzium				
< 10 mg / dL	57 (5/ 6)	183 (4/ 8)	1,50 [0,39; 5,76]	0,838
≥ 10 mg / dL	48 (33/ 45)	232 (21/ 42)	1,74 [1,00; 3,03]	
ECOG-PS				
0	182 (18/ 27)	183 (14/ 28)	1,26 [0,62; 2,57]	0,177
1	28 (20/ 24)	232 (11/ 22)	2,55 [1,21; 5,37]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 % KI]	p-Wert Interaktion³
Hypertonie zu Studienbeginn				
Nein	34 (11/ 13)	183 (7/ 14)	1,84 [0,70; 4,80]	0,866
Ja	64 (27/ 38)	232 (18/ 36)	1,67 [0,91; 3,05]	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); USA: United States of America</p> <p>1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.</p> <p>2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.</p> <p>3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $Behandlung * Subgruppenmerkmal$.</p> <p>Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.4.2, S. 120, 121</p>				

Für die UE Kategorie UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,177). Die Effektschätzer sind in der jeweiligen Subgruppenausprägung zum Gesamteffekt gleichgerichtet (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,86], vgl. Tabelle 4-25). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Geschlecht				
Männlich	53 (27/ 35)	177 (22/ 38)	1,42 [0,80; 2,53]	0,560
Weiblich	47 (11/ 16)	NE (5/ 12)	2,04 [0,70; 5,89]	
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	48 (22/ 31)	232 (19/ 39)	1,63 [0,87; 3,05]	0,494
> 65 Jahre	47 (16/ 20)	85 (8/ 11)	1,13 [0,48; 2,66]	
Region				
Europa	53 (34/ 46)	169 (20/ 36)	1,43 [0,81; 2,52]	0,568
USA	43 (4/ 5)	183 (7/ 14)	2,13 [0,62; 7,28]	
Hämoglobinwert				
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	43 (26/ 33)	169 (17/ 31)	1,71 [0,92; 3,18]	0,558
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	125 (12/ 18)	183 (10/ 19)	1,25 [0,54; 2,93]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Korrigiertes Serumkalzium				
< 10 mg / dL	57 (5/ 6)	183 (4/ 8)	1,50 [0,39; 5,76]	0,971
≥ 10 mg / dL	48 (33/ 45)	177 (23/ 42)	1,54 [0,90; 2,64]	
ECOG-PS				
0	182 (18/ 27)	177 (16/ 28)	1,05 [0,53; 2,08]	0,081
1	28 (20/ 24)	232 (11/ 22)	2,56 [1,22; 5,40]	
Hypertonie zu Studienbeginn				
Nein	34 (11/ 13)	85 (8/ 14)	1,58 [0,63; 3,98]	0,956
Ja	64 (27/ 38)	177 (19/ 36)	1,53 [0,85; 2,78]	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); USA: United States of America</p> <p>1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.</p> <p>2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.</p> <p>3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.</p> <p>Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalyse zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.4.3, S. 122, 123</p>				

Für die UE Kategorie UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,081). Die Effektschätzer sind in der jeweiligen Subgruppenausprägung zum Gesamteffekt gleichgerichtet (HR 1,54;

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

95 %-KI [0,93; 2,55], vgl. Tabelle 4-25). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Geschlecht				
Männlich	369 (20/ 35)	190 (17/ 38)	1,01 [0,52; 1,98]	0,392
Weiblich	232 (10/ 16)	NE (4/ 12)	1,81 [0,56; 5,81]	
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	361 (18/ 31)	421 (13/ 39)	1,42 [0,68; 2,95]	0,162
> 65 Jahre	125 (12/ 20)	93 (8/ 11)	0,63 [0,25; 1,55]	
Region				
Europa	262 (28/ 46)	284 (15/ 36)	1,22 [0,64; 2,33]	0,722
USA	NE (2/ 5)	190 (6/ 14)	0,89 [0,18; 4,44]	
Hämoglobinwert				
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	57 (22/ 33)	177 (16/ 31)	1,15 [0,58; 2,26]	0,917
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	591 (8/ 18)	NE (5/ 19)	1,23 [0,40; 3,79]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Korrigiertes Serumkalzium				
< 10 mg / dL	369 (4/ 6)	183 (3/ 8)	1,15 [0,25; 5,28]	0,976
≥ 10 mg / dL	262 (26/ 45)	284 (18/ 42)	1,18 [0,64; 2,18]	
ECOG-PS				
0	591 (12/ 27)	421 (11/ 28)	0,80 [0,35; 1,84]	0,211
1	64 (18/ 24)	232 (10/ 22)	1,64 [0,74; 3,60]	
Hypertonie zu Studienbeginn				
Nein	369 (8/ 13)	183 (5/ 14)	1,01 [0,32; 3,20]	0,761
Ja	262 (22/ 38)	284 (16/ 36)	1,24 [0,64; 2,38]	
dL: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America 1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. 2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate. 3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal. Quelle: Eisai Inc. 2016b; Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.4.4, S. 124, 125				

Für die UE Kategorie SUE ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppen“ (p=0,162). Bezüglich des Merkmals „Altersgruppen“ ist der Effektschätzer für die Subgruppenausprägung „> 65 Jahre“ (HR 0,63; 95 %-KI [0,25; 1,55], Tabelle 4-33) nicht zum Gesamteffekt (HR 1,18; 95 %-KI [0,66; 2,10], vgl. Tabelle 4-25) gleichgerichtet. Da das Ergebnis aber statistisch nicht signifikant ist, kann keine Effektmodifikation abgeleitet werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Geschlecht				
Männlich	NE (7/ 35)	NE (4/ 38)	1,45 [0,42; 5,00]	0,877
Weiblich	NE (6/ 16)	411 (2/ 12)	1,70 [0,34; 8,52]	
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	NE (8/ 31)	NE (2/ 39)	3,76 [0,79; 17,93]	0,053
> 65 Jahre	743 (5/ 20)	411 (4/ 11)	0,50 [0,13; 1,90]	
Region				
Europa	NE (11/ 46)	NE (6/ 36)	1,07 [0,39; 2,96]	0,990
USA	NE (2/ 5)	NE (0/ 14)	NE	
Hämoglobinwert				
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	743 (12/ 33)	NE (4/ 31)	2,23 [0,71; 6,96]	0,175
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	NE (1/ 18)	NE (2/ 19)	0,35 [0,03; 3,96]	
Korrigiertes Serumkalzium				
< 10 mg / dL	NE (0/ 6)	NE (0/ 8)	NE	1,000
≥ 10 mg / dL	NE (13/ 45)	NE (6/ 42)	1,63 [0,61; 4,33]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
ECOG-PS				
0	NE (8/ 27)	NE (2/ 28)	3,17 [0,67; 15,10]	0,196
1	NE (5/ 24)	NE (4/ 22)	0,83 [0,22; 3,12]	
Hypertonie zu Studienbeginn				
Nein	743 (5/ 13)	NE (2/ 14)	1,34 [0,25; 7,22]	0,828
Ja	NE (8/ 38)	NE (4/ 36)	1,69 [0,51; 5,62]	
<p>dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America</p> <p>1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.</p> <p>2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.</p> <p>3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.</p> <p>Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.4.5, S. 126, 127</p>				

Für die UE Kategorie UE, die zum Therapieabbruch führten ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Altersgruppen“ (p=0,053), „Hämoglobinwert“ (p=0,175) und „ECOG-PS“ (p=0,196). Bezüglich des Merkmals „Altersgruppen“ ist der Effektschätzer für die Subgruppenausprägung „> 65 Jahre“ (HR 0,50; 95 %-KI [0,13; 1,90], Tabelle 4-34) nicht zum Gesamteffekt (HR 1,64; 95 %-KI [0,62; 4,37], vgl. Tabelle 4-25) gleichgerichtet. Bezüglich des Merkmals „Hämoglobinwert“ ist der Effektschätzer für die Subgruppenausprägung „> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen“ (HR 0,35; 95 %-KI [0,03; 3,96], Tabelle 4-34) nicht zum Gesamteffekt gleichgerichtet. Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ ist der Effektschätzer für die Subgruppenausprägung „1“ (HR 0,83; 95 %-KI [0,22; 3,12], Tabelle 4-34) nicht zum Gesamteffekt gleichgerichtet. Da die Ergebnisse aber jeweils statistisch nicht signifikant sind, können keine Effektmodifikationen abgeleitet werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Geschlecht				
Männlich	53 (27/ 35)	177 (22/ 38)	1,43 [0,81; 2,54]	0,466
Weiblich	34 (12/ 16)	NE (5/ 12)	2,23 [0,78; 6,35]	
Altersgruppe				
≤ 65 Jahre	48 (23/ 31)	232 (19/ 39)	1,71 [0,92; 3,17]	0,447
> 65 Jahre	47 (16/ 20)	85 (8/ 11)	1,14 [0,48; 2,68]	
Region				
Europa	48 (35/ 46)	169 (20/ 36)	1,48 [0,85; 2,60]	0,605
USA	43 (4/ 5)	183 (7/ 14)	2,12 [0,62; 7,26]	
Hämoglobinwert				
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	29 (27/ 33)	169 (17/ 31)	1,78 [0,96; 3,31]	0,508
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	125 (12/ 18)	183 (10/ 19)	1,26 [0,54; 2,93]	

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

	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median¹ (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio² [95 %-KI]	p-Wert Interaktion³
Korrigiertes Serumkalzium				
< 10 mg/dL	57 (5/ 6)	183 (4/ 8)	1,51 [0,39; 5,80]	0,942
≥ 10 mg/dL	48 (34/ 45)	177 (23/ 42)	1,59 [0,93; 2,72]	
ECOG-PS				
0	141 (19/ 27)	177 (16/ 28)	1,11 [0,57; 2,19]	0,101
1	28 (20/ 24)	232 (11/ 22)	2,57 [1,22; 5,41]	
Hypertonie zu Studienbeginn				
Nein	29 (12/ 13)	85 (8/ 14)	1,73 [0,70; 4,29]	0,830
Ja	64 (27/ 38)	177 (19/ 36)	1,54 [0,85; 2,79]	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America</p> <p>1: Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.</p> <p>2: HR wurde berechnet mittels eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Therapiearm als Kovariate.</p> <p>3: p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal.</p> <p>Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.4.6, S. 128, 129</p>				

Für die UE Kategorie UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,101). Die Effektschätzer sind in der jeweiligen Subgruppenausprägung zum Gesamteffekt gleichgerichtet (HR 1,59; 95 %-KI [0,96; 2,62], vgl. Tabelle 4-25). Somit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Inzidenzrate der UE (supportiv)

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Geschlecht						
Männlich	27/35 (77,1)	20/38 (52,6)	1,47 [1,03; 2,08]	3,04 [1,10; 8,37]	24,51 [3,40; 45,62]	0,988
Weiblich	11/16 (68,8)	5/12 (41,7)	1,65 [0,78; 3,48]	3,08 [0,65; 14,66]	27,08 [-8,89; 63,05]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	22/31 (71,0)	17/39 (43,6)	1,63 [1,07; 2,48]	3,16 [1,16; 8,61]	27,38 [5,07; 49,68]	0,461
> 65 Jahre	16/20 (80,0)	8/11 (72,7)	1,10 [0,72; 1,68]	1,50 [0,27; 8,38]	7,27 [-24,35; 38,90]	
Region						
Europa	34/46 (73,9)	19/36 (52,8)	1,40 [0,98; 1,99]	2,54 [1,00; 6,41]	21,14 [0,47; 41,80]	0,563
USA	4/5 (80,0)	6/14 (42,9)	1,87 [0,88; 3,94]	5,33 [0,47; 60,80]	37,14 [-6,46; 80,75]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	26/33 (78,8)	15/31 (48,4)	1,63 [1,09; 2,44]	3,96 [1,33; 11,81]	30,40 [7,95; 52,85]	0,370
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	12/18 (66,7)	10/19 (52,6)	1,27 [0,74; 2,17]	1,80 [0,48; 6,81]	14,04 [-17,24; 45,31]	

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

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	33/45 (73,3)	21/42 (50,0)	1,47 [1,03; 2,08]	2,75 [1,12; 6,74]	23,33 [3,44; 43,22]	0,658
≥ 10 mg / dL	5/6 (83,3)	4/8 (50,0)	1,67 [0,76; 3,64]	5,00 [0,39; 64,39]	33,33 [-12,38; 79,05]	
ECOG-PS						
0	18/27 (66,7)	14/28 (50,0)	1,33 [0,84; 2,10]	2,00 [0,67; 5,95]	16,67 [-9,01; 42,34]	0,298
1	20/24 (83,3)	11/22 (50,0)	1,67 [1,06; 2,63]	5,00 [1,28; 19,49]	33,33 [7,67; 59,00]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	11/13 (84,6)	7/14 (50,0)	1,69 [0,95; 3,00]	5,50 [0,88; 34,46]	34,62 [1,89; 67,34]	0,435
Ja	27/38 (71,1)	18/36 (50,0)	1,42 [0,97; 2,09]	2,45 [0,94; 6,40]	21,05 [-0,73; 42,84]	
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.3.2, S. 130, 131						

Die Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte, gemessen an der Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, werden nur supportiv dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Geschlecht						
Männlich	27/35 (77,1)	22/38 (57,9)	1,33 [0,96; 1,85]	2,45 [0,89; 6,80]	19,25 [-1,73; 40,22]	0,811
Weiblich	11/16 (68,8)	5/12 (41,7)	1,65 [0,78; 3,48]	3,08 [0,65; 14,66]	27,08 [-8,89; 63,05]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	22/31 (71,0)	19/39 (48,7)	1,46 [0,98; 2,16]	2,57 [0,95; 6,98]	22,25 [-0,14; 44,64]	0,594
> 65 Jahre	16/20 (80,0)	8/11 (72,7)	1,10 [0,72; 1,68]	1,50 [0,27; 8,38]	7,27 [-24,35; 38,90]	
Region						
Europa	34/46 (73,9)	20/36 (55,6)	1,33 [0,95; 1,87]	2,27 [0,89; 5,75]	18,36 [-2,25; 38,96]	0,660
USA	4/5 (80,0)	7/14 (50,0)	1,60 [0,81; 3,17]	4,00 [0,35; 45,38]	30,00 [-13,76; 73,76]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	26/33 (78,8)	17/31 (54,8)	1,44 [1,00; 2,07]	3,06 [1,02; 9,13]	23,95 [1,56; 46,34]	0,547
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	12/18 (66,7)	10/19 (52,6)	1,27 [0,74; 2,17]	1,80 [0,48; 6,81]	14,04 [-17,24; 45,31]	0,547

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

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg/dL	33/45 (73,3)	23/42 (54,8)	1,34 [0,97; 1,86]	2,27 [0,93; 5,57]	18,57 [-1,27; 38,41]	0,556
≥ 10 mg/dL	5/6 (83,3)	4/8 (50,0)	1,67 [0,76; 3,64]	5,00 [0,39; 64,39]	33,33 [-12,38; 79,05]	
ECOG-PS						
0	18/27 (66,7)	16/28 (57,1)	1,17 [0,77; 1,77]	1,50 [0,50; 4,49]	9,52 [-16,01; 35,06]	0,171
1	20/24 (83,3)	11/22 (50,0)	1,67 [1,06; 2,63]	5,00 [1,28; 19,49]	33,33 [7,67; 59,00]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	11/13 (84,6)	8/14 (57,1)	1,48 [0,89; 2,46]	4,13 [0,65; 26,01]	27,47 [-5,03; 59,98]	0,545
Ja	27/38 (71,1)	19/36 (52,8)	1,35 [0,93; 1,95]	2,20 [0,84; 5,73]	18,27 [-3,49; 40,04]	
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.3.3, S. 132, 133						

Die Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte, gemessen an der Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), werden nur suportiv dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Geschlecht						
Männlich	20/35 (57,1)	17/38 (44,7)	1,28 [0,81; 2,01]	1,65 [0,65; 4,16]	12,41 [-10,37; 35,18]	0,445
Weiblich	10/16 (62,5)	4/12 (33,3)	1,88 [0,77; 4,55]	3,33 [0,69; 16,02]	29,17 [-6,53; 64,86]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	18/31 (58,1)	13/39 (33,3)	1,74 [1,02; 2,98]	2,77 [1,04; 7,35]	24,73 [1,91; 47,55]	0,089
> 65 Jahre	12/20 (60,0)	8/11 (72,7)	0,83 [0,50; 1,37]	0,56 [0,11; 2,79]	-12,73 [-46,69; 21,24]	
Region						
Europa	28/46 (60,9)	15/36 (41,7)	1,46 [0,93; 2,29]	2,18 [0,90; 5,30]	19,20 [-2,20; 40,61]	0,434
USA	2/5 (40,0)	6/14 (42,9)	0,93 [0,27; 3,20]	0,89 [0,11; 7,11]	-2,86 [-53,02; 47,30]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	22/33 (66,7)	16/31 (51,6)	1,29 [0,85; 1,96]	1,88 [0,68; 5,15]	15,05 [-8,78; 38,89]	0,838
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	8/18 (44,4)	5/19 (26,3)	1,69 [0,68; 4,21]	2,24 [0,56; 8,91]	18,13 [-12,19; 48,44]	

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

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	26/45 (57,8)	18/42 (42,9)	1,35 [0,88; 2,07]	1,82 [0,78; 4,27]	14,92 [-5,87; 35,71]	0,616
≥ 10 mg / dL	4/6 (66,7)	3/8 (37,5)	1,78 [0,62; 5,12]	3,33 [0,36; 30,70]	29,17 [-21,31; 79,65]	
ECOG-PS						
0	12/27 (44,4)	11/28 (39,3)	1,13 [0,61; 2,11]	1,24 [0,42; 3,62]	5,16 [-20,89; 31,21]	0,200
1	18/24 (75,0)	10/22 (45,5)	1,65 [0,99; 2,76]	3,60 [1,03; 12,54]	29,55 [2,47; 56,62]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	8/13 (61,5)	5/14 (35,7)	1,72 [0,76; 3,93]	2,88 [0,60; 13,75]	25,82 [-10,64; 62,28]	0,575
Ja	22/38 (57,9)	16/36 (44,4)	1,30 [0,83; 2,05]	1,72 [0,68; 4,31]	13,45 [-9,13; 36,03]	
dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalysen zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.3.4, S. 134, 135						

Die Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte, gemessen an der Inzidenzrate der SUE, werden nur supportiv dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Geschlecht						
Männlich	7/35 (20,0)	4/38 (10,5)	1,90 [0,61; 5,94]	2,13 [0,56; 8,01]	9,47 [-6,98; 25,93]	0,763
Weiblich	6/16 (37,5)	2/12 (16,7)	2,25 [0,55; 9,26]	3,00 [0,48; 18,60]	20,83 [-10,91; 52,57]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	8/31 (25,8)	2/39 (5,1)	5,03 [1,15; 22,02]	6,43 [1,26; 32,99]	20,68 [3,79; 37,57]	0,034
> 65 Jahre	5/20 (25,0)	4/11 (36,4)	0,69 [0,23; 2,04]	0,58 [0,12; 2,87]	-11,36 [-45,54; 22,82]	
Region						
Europa	11/46 (23,9)	6/36 (16,7)	1,43 [0,59; 3,51]	1,57 [0,52; 4,76]	7,25 [-10,08; 24,57]	0,038
USA	2/5 (40,0)	0/14 (0,0)	NE	NE	40,00 [-2,94; 82,94]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	12/33 (36,4)	4/31 (12,9)	2,82 [1,02; 7,81]	3,86 [1,09; 13,70]	23,46 [3,25; 43,68]	0,139
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	1/18 (5,6)	2/19 (10,5)	0,53 [0,05; 5,33]	0,50 [0,04; 6,05]	-4,97 [-22,36; 12,42]	

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

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	13/45 (28,9)	6/42 (14,3)	2,02 [0,85; 4,83]	2,44 [0,83; 7,16]	14,60 [-2,35; 31,56]	NE
≥ 10 mg / dL	0/6 (0,0)	0/8 (0,0)	NE	NE	NE	
ECOG-PS						
0	8/27 (29,6)	2/28 (7,1)	4,15 [0,97; 17,80]	5,47 [1,04; 28,75]	22,49 [2,80; 42,18]	0,165
1	5/24 (20,8)	4/22 (18,2)	1,15 [0,35; 3,73]	1,18 [0,27; 5,12]	2,65 [-20,23; 25,54]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	5/13 (38,5)	2/14 (14,3)	2,69 [0,63; 11,54]	3,75 [0,58; 24,28]	24,18 [-8,00; 56,35]	0,625
Ja	8/38 (21,1)	4/36 (11,1)	1,89 [0,62; 5,75]	2,13 [0,58; 7,82]	9,94 [-6,59; 26,48]	
dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalyse zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.3.5, S. 136, 137						

Die Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte, gemessen an der Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nur supportiv dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Geschlecht						
Männlich	27/35 (77,1)	22/38 (57,9)	1,33 [0,96; 1,85]	2,45 [0,89; 6,80]	19,25 [-1,73; 40,22]	0,579
Weiblich	12/16 (75,0)	5/12 (41,7)	1,80 [0,87; 3,72]	4,20 [0,84; 21,05]	33,33 [-1,71; 68,38]	
Altersgruppe						
≤ 65 Jahre	23/31 (74,2)	19/39 (48,7)	1,52 [1,04; 2,23]	3,03 [1,09; 8,40]	25,48 [3,49; 47,46]	0,490
> 65 Jahre	16/20 (80,0)	8/11 (72,7)	1,10 [0,72; 1,68]	1,50 [0,27; 8,38]	7,27 [-24,35; 38,90]	
Region						
Europa	35/46 (76,1)	20/36 (55,6)	1,37 [0,98; 1,91]	2,55 [0,99; 6,54]	20,53 [0,15; 40,91]	0,728
USA	4/5 (80,0)	7/14 (50,0)	1,60 [0,81; 3,17]	4,00 [0,35; 45,38]	30,00 [-13,76; 73,76]	
Hämoglobinwert						
≤ 13 g / dL für Männer bzw. ≤ 11,5 g / dL für Frauen	27/33 (81,8)	17/31 (54,8)	1,49 [1,04; 2,13]	3,71 [1,19; 11,50]	26,98 [5,07; 48,89]	0,418
> 13 g / dL für Männer bzw. > 11,5 g / dL für Frauen	12/18 (66,7)	10/19 (52,6)	1,27 [0,74; 2,17]	1,80 [0,48; 6,81]	14,04 [-17,24; 45,31]	

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

	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert Interaktion
Korrigiertes Serumkalzium						
< 10 mg / dL	34/45 (75,6)	23/42 (54,8)	1,38 [1,00; 1,90]	2,55 [1,03; 6,35]	20,79 [1,19; 40,40]	0,618
≥ 10 mg / dL	5/6 (83,3)	4/8 (50,0)	1,67 [0,76; 3,64]	5,00 [0,39; 64,39]	33,33 [-12,38; 79,05]	
ECOG-PS						
0	19/27 (70,4)	16/28 (57,1)	1,23 [0,82; 1,84]	1,78 [0,58; 5,43]	13,23 [-11,92; 38,38]	0,245
1	20/24 (83,3)	11/22 (50,0)	1,67 [1,06; 2,63]	5,00 [1,28; 19,49]	33,33 [7,67; 59,00]	
Hypertonie zu Studienbeginn						
Nein	12/13 (92,3)	8/14 (57,1)	1,62 [1,00; 2,61]	9,00 [0,90; 89,61]	35,16 [5,47; 64,86]	0,232
Ja	27/38 (71,1)	19/36 (52,8)	1,35 [0,93; 1,95]	2,20 [0,84; 5,73]	18,27 [-3,49; 40,04]	
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); dL: Deziliter; E: Everolimus 10 mg; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; USA: United States of America Quelle: Eisai Inc. 2016b, Zusatzanalyse zur Studie 205, Tabelle Ger. 7.3.6, S. 138, 139						

Die Subgruppenanalysen für die Verträglichkeitsendpunkte, gemessen an der Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , werden nur supportiv dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Insgesamt zeigen sich einige Hinweise und Belege für Interaktionen, die allerdings auf sehr kleinen Stichprobenumfängen in den einzelnen Subgruppen basieren. Hierbei können zufällige Effekte nicht ausgeschlossen werden. Für die Verträglichkeit zeigen sich für die Patienten mit ECOG PS 1 mit der Gesamtpopulation gleichgerichtete Effekte, die Patienten mit ECOG PS 0 zeigen dagegen in den Endpunkten mit mindestens einem Hinweis auf Interaktion keinen signifikant größeren Schaden. Diese Ergebnisse können wegen der kleinen Stichproben in

den beiden Subgruppen nicht abschließend zweifelsfrei den ECOG PS als potentiellen Effektmodifikator bestätigen. Somit konnte insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten und Open-Label durchgeführten Phase 2 Studie, der Studie 205, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Daten zur Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Studie 205 ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Gesamtüberleben (OS)

Aus der Studie 205 liegen Ergebnisse zu drei Datenschnitten (13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015) für den Endpunkt OS vor. Insbesondere in den reifen Datenschnitten 2 und 3 zeigte sich ein robuster Vorteil bezüglich des medianen Überlebens von zehn Monaten in Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Datenschnitt 10.12.2014: 25,5 Monate; 95 %-KI [16,4; NE]; Datenschnitt 31.07.2015: 25,5 Monate; 95 %-KI [16,4; 32,1]) gegenüber Everolimus als Monotherapie (Datenschnitt 10.12.2014: 15,4 Monate; 95 %-KI [11,8; 19,6]; Datenschnitt 31.07.2015: 15,4 Monate [11,8; 20,6]). Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97]). Die Ergebnisse des ersten, sehr frühen Datenschnitts (13.06.2014) wurden bestimmt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie 205 (HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]). Insgesamt belegen die Ergebnisse, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte, einen robusten, statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 ergab sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]).

Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS und die ergänzenden Analysen zur ORR untermauern die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts PFS. Insgesamt belegen die Ergebnisse zu PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

Zusammenfassend liegen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie sowohl über alle Datenschnitte konsistente, deutliche, statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben, als auch konsistente, deutliche, statistisch signifikante Vorteile im PFS vor. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig und vom nachgewiesenen Zusatznutzen für OS separat betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung der Zusatznutzen berücksichtigt.

Verträglichkeit

Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD zu Ungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analysen der Inzidenzraten wurden als supportive Analysen ebenfalls berichtet.

In den Time-to-Event-Analysen ergaben sich für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,86]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil.

In den ergänzenden Analysen, um das Verträglichkeitsprofil umfassender darzustellen, ergaben sich für Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 und arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Fatigue und Hyperglykämie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht berechenbar. Für Diarrhö mit Grad 3 oder 4 (HR 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil. Alle betrachteten Einzel-UE sind im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms vorhersehbar und beherrschbar. Die medizinischen Maßnahmen, die beim Auftreten der jeweiligen Einzel-UE angezeigt sind, werden in der Fachinformation ausführlich beschrieben (Eisai Europe Ltd. 2016). Es ergibt sich somit kein von der kategorialen Analyse der UE mit CTCAE - wie oben beschrieben - wesentlich abweichendes Bild, sodass die Betrachtung der ergänzenden Analysen im Weiteren nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Supportiv wurden die Analysen zum RR, OR und RD für die UE dargestellt. Für die UE Kategorien SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Inzidenzraten. Bei der Betrachtung der Inzidenzeffektmaße zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), CTCAE Grad ≥ 3 , Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4 und Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4, sowie ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie hinsichtlich des Endpunkts Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4. Es ergibt sich somit trotz der Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kein von den Time-to Event Analysen der Verträglichkeitsendpunkte wesentlich abweichendes Bild.

Subgruppenanalysen

Bei den explorativen Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 205 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Für die Endpunkte OS und PFS zeigte sich ein konsistentes Bild über alle Subgruppen hinweg, und somit einen Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus. Die gefundenen Interaktionen sind ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt Verträglichkeit finden sich ebenfalls vereinzelt Hinweise oder Belege für Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Die gefundenen Interaktionen sind nahezu ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 205 aufgrund der oben angeführten Einschränkungen und darüber hinaus der kleinen Stichprobenumfänge in den Subgruppen nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Weder hinsichtlich Wirksamkeitsendpunkten noch hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte konnte eine hinreichend relevante Effektmodifikation identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zur ZVT Everolimus für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-41: 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-45: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studien aus de

- r bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich dargelegt, ist die ZVT für Lenvatinib (Kisplyx[®]) in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung Everolimus.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis des Vergleichs gegenüber Everolimus auf Grundlage der direkt vergleichenden Zulassungsstudie 205 geführt.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie dargelegt.

Die Studie 205 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2015). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppeneinteilung verdeckt über ein interaktives Sprachdialogsystem (IxRS) realisiert (Allocation Concealment). Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (HR, Kaplan-Meier-Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Subgruppenanalysen wurden a priori definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder - wie bei den Sicherheitsendpunkten und den Subgruppenanalysen - gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (z.B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da er auf Grund seines Charakters subjektiven Einflüssen entzogen ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher i.d.R. ein herausragendes Therapieziel darstellt und als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt gilt (IQWiG 2011).

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1) und die Bewertung durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR) erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie im Kapitel zum Gesamtüberleben beschrieben - subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie 205 nicht erhoben.

Für die Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch

durch den Arzt zu erwarten ist. Die Endpunkte wurden unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens eine Untersuchung der Sicherheitsparameter erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 01.08.2016), einer Recherche in Studienregistern (Stand 01.08.2016) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 15.08.2016) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Die Kriterien, welche in der EMA-Guidance „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ festgelegt sind, können, durch die Erteilung einer Zulassung auf Basis einer Phase 2 Studie, als gegeben betrachtet werden. Damit erfüllt die Studie 205 die Anforderungen der EMA vollumfänglich und rechtfertigt eine Berücksichtigung in der Kategorie „hohe Ergebnissicherheit“. Durch die Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b für den Nachweis eines Zusatznutzens sind somit die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus in Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Hinweises beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusatznutzenableitung für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie hinsichtlich der patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkte.

Dabei wird zunächst der Zusatznutzen anhand des Vorteils der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus in der Kategorie Mortalität basierend auf dem OS betrachtet. Anschließend wird der Vorteil der Kombination hinsichtlich des PFS, welches der Kategorie Morbidität zugeordnet ist, betrachtet. PFS ist ein in vielen Verfahren kontrovers diskutierter Endpunkt, der wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt, als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Die Relevanz eines progressionsfreien Zeitraums im Zusammenhang mit dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, der einen für den Patienten direkt erlebbaren Erfolg der Therapie darstellt und somit die mit einer in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einhergehenden Ängste zumindest zeitweise lindert, wurde in Abschnitt 4.2.5.2 ebenfalls ausführlich erläutert.

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie werden die Endpunkte zur Verträglichkeit entsprechend ihrer Relevanz gewichtet betrachtet. Da die Gesamtbeobachtungszeiten für die Verträglichkeitsendpunkte zwischen den einzelnen Therapiearmen der Studie 205 unterschiedlich waren, basiert die Beurteilung des Zusatznutzens auf den Time-to-Event Analysen.

Die höchste Patientenrelevanz wird dabei den Endpunkten SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten beigemessen. Beide Endpunkte beinhalten zum einen die hinsichtlich der Verträglichkeit gravierendsten Ereignisse und haben zum anderen die schwerwiegendsten Auswirkungen auf den weiteren Therapieverlauf.

Zusätzlich werden die UE mit CTCAE des Grad 3 oder 4 in die Betrachtung mit einbezogen. Darüber hinaus werden dabei die UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 und die UE mit CTCAE des Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) berücksichtigt.

Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib + Everolimus vs. ZVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS (Datenschnitt: 13.06.2014)	HR=0,55 [0,30; 1,01] 25,5 vs. 17,5 Monate	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
OS (Datenschnitt: 10.12.2014)	HR=0,51 [0,30; 0,88] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
OS (Datenschnitt: 31.07.2015)	HR=0,59 [0,36; 0,97] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR=0,45 [0,26; 0,79] 12,8 vs. 5,6 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	HR=1,71 [1,02; 2,86] 48 vs. 183 Tage Ergebnissicherheit: Hinweis	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)	HR=1,54 [0,93; 2,55] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=1,18 [0,66; 2,10] 361 vs. 232 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=1,64 [0,62; 4,37] NE vs. NE Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad \geq 3	HR=1,59 [0,96; 2,62] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte (10.12.2014 und 31.07.2015) ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von zehn Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von zehn Monaten ist damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie nachgewiesen. Diese Ergebnisse werden flankiert vom ersten, sehr frühen Datenschnitt (13.06.2014), dessen Zeitpunkt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie 205, bestimmt wurde. Insgesamt zeigte sich somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse wird durch jede der durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig und vom nachgewiesenen Zusatznutzen für OS separat betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung der Zusatznutzen berücksichtigt. Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die beiden Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, weder einen geringeren noch größeren Schaden von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die zusätzliche Betrachtung der UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 weist einen Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Monotherapie mit Everolimus auf. Dieser Nachteil wird dabei als sehr konservative Abschätzung dem Ausmaß gering zugeordnet, wobei in der Beurteilung sowohl die untere Grenze des KI für das HR einfließt, als auch der Umstand, dass die Auswertung der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und die Auswertung der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) keinen Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus als Monotherapie nahelegen. Daraus ergibt sich insgesamt für die Verträglichkeit ein Anhaltspunkt

dafür, dass ein größerer Schaden nicht ausgeschlossen werden kann. Konservativ wird daher von einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit Ausmaß gering ausgegangen.

Tabelle 4-51: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) 	erheblich —
beträchtlich —	beträchtlich —
gering —	gering <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (Anhaltspunkt)¹
bzw: beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Insgesamt weisen zwei der drei dargestellten Endpunkte der UE Kategorie UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (bzw. ≥ 3) ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auf.	

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Überlebenszeitverlängerung sowie der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus in Monotherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Everolimus.

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 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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) 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

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-G: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert			
Nicht zutreffend			
Aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel			
205	ja (Eisai Inc. 2015a, 2015b)	ja (clinicaltrials.gov 2016; EU-CTR 0000; WHO ICTRP 2014b, 2014a, 2016)	ja (Glen 2016; Motzer 2015b; Motzer 2015a; Motzer 2016)

4.7 Referenzliste

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

1. American Cancer Society (ACS) 2016. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma: Survival rates for kidney cancer by stage*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>, abgerufen am: 17.08.2016.
2. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V*. Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf, abgerufen am: 17.08.2016.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2011. *Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>, abgerufen am: 17.08.2016.

4. clinicaltrials.gov 2016. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: 2010-019484-10 / NCT01136733*. E7080-G000-205. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733>, abgerufen am: 17.08.2016.
5. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 353 (23), S. 2477–2490.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 17.08.2016.
7. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
8. Eisai Inc. 2015a. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
9. Eisai Inc. 2015b. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205 Supplement Retrospective Independent Imaging Review (IIR)*. Data on file.
10. Eisai Inc. 2016a. *Summary of ongoing, completed, or discontinued efficacy and safety clinical studies with lenvatinib*. Data on file.
11. Eisai Inc. 2016b. *Zusatzanalysen zur Studie 205*. Data on file.
12. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New Response Evaluation in Solid Tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer 45 (2), S. 228–247.
13. Escudier B. J., Porta C., Schmidinger M. et al. 2014. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 25 (Suppl 3), S. iii49-56.
14. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment: 2010-019484-10 / NCT01136733*. E7080-G000-205. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10, abgerufen am: 01.08.2016.
15. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf, abgerufen am: 17.08.2016.
16. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 15.08.2016.

17. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 30.07.2016.
18. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment Report for Kisplyx / lenvatinib (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004224/0000*. Data on file.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Verfahrensordnung*. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-035*. Data on file.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-035 - Lenvatinib zur Behandlung des inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzioms*. Data on file.
22. Glen H. 2016. *Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma*. Future Oncol. (Epub ahead of print). Verfügbar unter: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2016-0215>, abgerufen am: 17.08.2016.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1*. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 01.03.2016.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 28.07.2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 02.08.2016.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (LPO) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-1_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
27. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. 2016. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: © European Association of Urology*. Verfügbar unter: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7_4, abgerufen am: 08.08.2016.

28. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Journal of Clinical Epidemiology 63 (8), S. e1-e37.
29. Motzer R. J. 2015a. *Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)*. Journal of Clinical Oncology 33 (suppl), S. abstr 4506.
30. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. Clinical Cancer Research 10 (18 Pt 2), S. 6302S-6303S.
31. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncology 16 (15), S. 1473–1482.
32. Motzer R. J., Hutson T. E., Ren M. et al. 2016. *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Lancet Oncology 17 (1), S. e4-e5.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Kidney Cancer Version 3.2016: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, abgerufen am: 08.08.2016.
34. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance*. AJR American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
35. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
36. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. BMC Medicine 8 (18), S. e1–9.
37. Tumorregister München 2016. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
38. WHO ICTRP 2014a. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are receiving everolimus alone: 2010-019484-10-GB / NCT01136733. E7080-G000-205*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-GB>, abgerufen am: 01.08.2016.

39. WHO ICTRP 2014b. *An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are receiving everolimus alone: 2010-019484-10-CZ / NCT01136733. E7080-G000-205. Verfügbar unter:*
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019484-10-CZ>,
abgerufen am: 01.08.2016.
40. WHO ICTRP 2016. *A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment: 2010-019484-10 / NCT01136733. E7080-G000-205. Verfügbar unter:*
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136733>, abgerufen am:
01.08.2016.
41. Wong S. S., Wilszynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2016	
Zeitsegment	1988 bis 2016 Woche 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp kidney carcinoma/	48972
2	exp kidney tumor/	89102
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	99579
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	396
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz* tumour*).af.	42
6	(Chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	818
7	rcc.af.	17651
8	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	3529
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	112290
10	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	327575
11	"random*".tw.	1057894
12	"double-blind*".tw.	146341
13	10 or 11 or 12	1238602
14	Lenvatinib*.af.	516
15	exp lenvatinib/	504
16	E7080.af.	112
17	E-7080.af.	139
18	E 7080.af.	139
19	Lenvatinib mesylat*.af.	7
20	lenvatinib mesilat*.af.	6
21	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	4
22	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
23	"Kisplyx*".af.	0
24	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	563
25	9 and 13 and 24	30

Tabelle 4-54: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2016	
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Renal Cell/ or exp Kidney Neoplasms/	65030
2	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor?r*)).af.	87930
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	1440
4	(Grawitz* tumor* or Grawitz* tumour*).af.	151
5	(Chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	584
6	rcc.af.	11248
7	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	517
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	91706
9	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	672012
10	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	80758
11	random.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	295231
12	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	182466
13	randomized controlled trial.pt.	425556
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	989839
15	Lenvatinib*.af.	136
16	E7080.af.	40
17	E-7080.af.	2
18	E 7080.af.	2
19	"Lenvatinib mesylat*".af.	4
20	"Lenvatinib mesilat*".af.	1
21	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1

22	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
23	"Kispalyx*".af.	0
24	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	142
25	8 and 14 and 24	8

Tabelle 4-55: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2016	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Kidney Neoplasms/	604
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	432
3	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	1655
4	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	5
5	(Grawitz* tumor* or Grawitz* tumour*).af.	0
6	(Chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	2
7	rcc.af.	387
8	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	3
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1722
10	Lenvatinib*.af.	29
11	E7080.af.	9
12	E-7080.af.	0
13	E 7080.af.	0
14	Lenvatinib mesylat*.af.	0
15	lenvatinib mesilate*.af.	0
16	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
17	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
18	"Kisplyx*".af.	0
19	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	29
20	9 and 19	6

Tabelle 4-56: (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08. 2016	
Zeitsegment	2005 bis Juli 27, 2016	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((renal or kidney) adj3 (carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumo?r*)).af.	127
2	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).af.	3
3	(Grawitz* tumor* or Grawitz* tumour*).af.	1
4	(Chromophob* adj3 renal cell carcinoma*).af.	0
5	rcc.af.	11
6	((renal* or kidney*) adj2 clear cell carcinoma*).af.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	135
8	Lenvatinib*.af.	0
9	E7080.af.	0
10	E-7080.af.	0
11	E 7080.af.	0
12	Lenvatinib mesylat*.af.	0
13	lenvatinib mesilat*.af.	0
14	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
15	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
16	"Kisplyx*".af.	0
17	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	0
18	7 and 17	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-57: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	Lenvatinib OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR Kisplyx [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=c&flds=k&flds=l&flds=p&submit_fld_opt=on&=Update+Display&intr=Lenvatinib+OR+E7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22E-7080%22+OR+%22Lenvatinib+mesilat%22+OR+Kisplyx&show_flds=Y
Treffer	47

Tabelle 4-58: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	"Lenvatinib mesylate" OR Lenvatinib OR E7080 OR E-7080 OR "E 7080" OR "lenvatinib mesilat" OR Kisplyx
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22Lenvatinib+mesylate%22+OR+Lenvatinib+OR+E7080+OR+E-7080+OR+%22E+7080%22+OR+%22lenvatinib+mesilat%22+OR+Kisplyx
Treffer	12

Tabelle 4-59: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	Lenvatinib OR E7080 OR E 7080 OR E-7080 OR lenvatinib mesilat OR Kisplyx [Intervention]
Treffer	140 Treffer für 72 Studien

Tabelle 4-60: (Anhang): Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Datenbank	PharmNet.Bund
Homepage	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	01.08.2016
Suchstrategie	<p>Lenvatinib? [Title] OR E7080? [Title] OR E-7080? [Title] OR E 7080? [Title] OR lenvatinib mesilat? [Title] OR Kispalyx? [Title]</p> <p>Lenvatinib? [Active substance] OR E7080? [Active substance] OR E-7080? [Active substance] OR E 7080? [Active substance] OR lenvatinib mesilat? [Active substance] OR Kispalyx? [Active substance]</p> <p>Lenvatinib? [Textfelder] OR E7080? [Textfelder] OR E-7080? [Textfelder] OR E 7080? [Textfelder] OR lenvatinib mesilat? [Textfelder] OR Kispalyx? [Textfelder]</p> <p>Lenvatinib? [Product name/code] OR E7080? [Product name/code] OR E-7080? [Product name/code] OR E 7080? [Product name/code] OR lenvatinib mesilat? [Product name/code] OR Kispalyx? [Product name/code]</p>
Treffer	5 + 4 + 5 + 5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden sieben Dokumente im Volltext gesichtet, von denen vier als relevant befunden wurden. Drei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Anonymus 2015. *Lenvatinib Everolimus Improves Survival Better Than Everolimus Alone in Metastatic Renal Cell Cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (8), S. 512-513.

Ausschlussgrund: A8 erfüllt.

2. Tremblay G., Pelletier C., Majethia U. et al. 2016. *Comparative effectiveness research in renal cell carcinoma: Lenvatinib with everolimus as a potential new treatment option: ASCO Quality Care Symposium (February 26-27, 2016)*. Journal of Clinical Oncology 34 (No 7_suppl (March 1 Supplement)), S. 27.

Ausschlussgrund: A8 erfüllt.

3. Zhu C., Ma X., Hu Y. et al. 2016. *Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget 7 (28), S. 44545–44557.

Ausschlussgrund: A8 erfüllt.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 150 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studie 2010-019484-10 / NCT01136733 / E7080-G000-205 (Abschnitt 4.3.1.1.3, Tabelle 4-3) ausgeschlossen. Diese Studie wurde in fünf Studienregistereinträgen identifiziert.

Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 145 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2014. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321554>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

2. Clinicaltrials.gov 2014. *E7080 in Combination With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients With Stage IV Melanoma: 2009-016049-24 / NCT01133977*. Studiennummer des Sponsors: E7080-702. Eisai Inc. | Quintiles I. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133977>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

3. Clinicaltrials.gov 2014. *Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: 2007-005933-12 / NCT00784303*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-201. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784303>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

4. Clinicaltrials.gov 2015. *A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of E7080 on the QTc Interval: NCT01525394*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-002. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525394>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

5. Clinicaltrials.gov 2015. *A Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 in Subjects With Mild (10 mg), Moderate (10 mg), and Severe Hepatic Impairment (5 mg) and Normal Hepatic Function (10 mg): NCT02421042*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-006. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421042>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

6. Clinicaltrials.gov 2015. *A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24 mg E7080 to Healthy Volunteers: NCT02199392*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-007. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199392>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

7. Clinicaltrials.gov 2015. *A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers: NCT02198170*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-004. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198170>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

8. Clinicaltrials.gov 2015. *A Phase I, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects: NCT02199379*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-005. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199379>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt, A2.

9. Clinicaltrials.gov 2015. *A Phase I/Ib, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients With Solid Tumors and in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced and/or Metastatic Melanoma: NCT00121680*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-102. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121680>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

10. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor: NCT01268293 / JPRN-JapicCTI-111382*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-105*. Eisai Co., Ltd. | Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01268293>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

11. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study to Determine the Metabolism and Elimination of 14C-E7080 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas, Who Are Unsuitable For, or Have Failed, Existing Therapies: NCT02578316*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-E044-104*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578316>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

12. Clinicaltrials.gov 2015. *An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080 Administered to Patients With Solid Tumors: NCT00280397*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-103*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280397>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 und E2 nicht erfüllt.

13. Clinicaltrials.gov 2015. *E7080 Food Effect Study in Healthy Subjects: NCT01240408*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-003*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240408>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

14. Clinicaltrials.gov 2015. *E7080 in Combination With Carboplatin + Gemcitabine Versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125: 2009-016050-41 / NCT01133756*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-701*. Eisai Inc. | PharmaBio Development Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133756>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

15. Clinicaltrials.gov 2015. *E7080 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT00832819*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-110*. Eisai Co., Ltd. | Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832819>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

16. Clinicaltrials.gov 2015. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-111. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

17. Clinicaltrials.gov 2015. *Post-marketing Surveillance of Lenvatinib Mesylate (Lenvima Capsule) in Patients With Unresectable Thyroid Cancer (Study LEN01T): NCT02430714*. Studiennummer des Sponsors: LEN01T. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430714>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

18. Clinicaltrials.gov 2015. *Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): NCT00946153*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-202. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946153>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

19. Clinicaltrials.gov 2016. *A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761266>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

20. Clinicaltrials.gov 2016. *A Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): NCT02657369*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M000-213. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657369>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

21. Clinicaltrials.gov 2016. *A Study Comparing the Combination of the Best Supportive Care Plus E7080 Versus Best Supportive Care Alone, in Patients With Advanced Lung Cancer or Lung Cancer That Has Spread, Who Have Been Previously Treated, Unsuccessfully, With at Least 2 Different Treatments: 2011-002347-10 / NCT01529112*. Studiennummer des Sponsors: E7080-703. Eisai Inc.|Quintiles I. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529112>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

22. Clinicaltrials.gov 2016. *A Study in Subjects With Recurrent Malignant Glioma: NCT01137604*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-203. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137604>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

23. Clinicaltrials.gov 2016. *A Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer: NCT01728623*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-208. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728623>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

24. Clinicaltrials.gov 2016. *An Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT02211222*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-398. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211222>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

25. Clinicaltrials.gov 2016. *An Open Label Phase I Dose Escalation Study Of E7080: NCT00121719*. Studiennummer des Sponsors: E7080-E044-101. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121719>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

26. Clinicaltrials.gov 2016. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Study of Lenvatinib in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136967>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

27. Clinicaltrials.gov 2016. *Bioequivalence Study to Evaluate the Impact of Varying Crystalline Polymorph Forms for the Commercial Oral Capsule Formulation of 10-mg Lenvatinib in Healthy Volunteers: NCT02723630*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-008. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723630>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

28. Clinicaltrials.gov 2016. *Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Palatability of a Lenvatinib Suspension Compared to the Capsule Formulation in Adult Healthy Volunteers: NCT02792829*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-009. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792829>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

29. Clinicaltrials.gov 2016. *E7050 in Combination With E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors (Dose Escalation) and in Subjects With Recurrent Glioblastoma or Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma After Prior Systemic Therapy (Expansion Cohort and Phase 2): NCT01433991*. Studiennummer des Sponsors: E7050-G000-901. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433991>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

30. Clinicaltrials.gov 2016. *Eribulin and Lenvatinib in Advanced Solid Tumors: NCT02640508*. Studiennummer des Sponsors: CTMS 15-2139/HSC20150891H. Virginia G. Kaklamani|Eisai Inc.|The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640508>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

31. Clinicaltrials.gov 2016. *Lenvatinib and Weekly Paclitaxel for Patients With Recurrent Endometrial or Ovarian Cancer: NCT02788708*. Studiennummer des Sponsors: OSU-15273/NCI-2016-00256. Floor Backes|Eisai Inc.|Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788708>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

32. Clinicaltrials.gov 2016. *Lenvatinib Efficacy in Metastatic Neuroendocrine Tumors: 2015-001467-39 / NCT02678780*. Studiennummer des Sponsors: GETNE1509. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos|Eisai Limited|Experior S.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678780>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

33. Clinicaltrials.gov 2016. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*.

Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A9 erfüllt.

34. Clinicaltrials.gov 2016. *Neoadjuvant Lenvatinib Combined With Letrozole in Hormone Receptor Positive Breast Cancer: NCT02562118*. Studiennummer des Sponsors: *BR01/04/15 / 2015/00411*. National University Hospital, Singapore|Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562118>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

35. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase I Study to Determine the Effect of Lenvatinib (E7080) on the Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT02686164*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-109*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686164>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

36. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-211*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702388>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

37. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase II Study Assessing the Efficacy and Safety of Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer: NCT02726503*. Studiennummer des Sponsors: *TRIHN1504/UMIN000020773*. Translational Research Informatics Center, Kobe, Hyogo, Japan (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726503>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

38. Clinicaltrials.gov 2016. *Post-Marketing Surveillance of Lenvima in Korean Patients: NCT02764554*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-M065-502*. Eisai Korea Inc.|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764554>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

39. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib (E7080) in Unresectable Biliary Tract Cancer Who Failed Gemcitabine-based Combination Chemotherapy: NCT02579616.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-215. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579616>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

40. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274.* Studiennummer des

Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Limited|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432274>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

41. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112 / JPRN-JapicCTI-152922. Eisai Co.,

Ltd.|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

42. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib in Patients With Advanced Cancer and Aberrations in FGF/FGFR Signaling: NCT02846766.* Studiennummer des Sponsors:

150659. Teresa Helsten, MD|Eisai Co., Ltd.|University of California, San Diego (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846766>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt, E2.

43. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression: 2009-016858-41 / NCT01111461.* Studiennummer des

Sponsors: E7080-G000-204. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111461>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

44. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung: NCT01877083.* Studiennummer

des Sponsors: E7080-G000-209 / JPRN-JapicCTI-142743. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc.

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877083>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

45. Clinicaltrials.gov 2016. *Testing Lenvatinib in Patients With Adenoid Cystic Carcinoma: NCT02780310*. Studiennummer des Sponsors: 15-327. Memorial Sloan Kettering Cancer Center|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780310>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

46. Clinicaltrials.gov 2016. *Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) and Body Composition: NCT02592356*. Studiennummer des Sponsors: 2014-0864 / NCI-2015-02058. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

47. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

48. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 m.: 2014-005199-27 / NCT02702388*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

49. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular.: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

50. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 neuroendocrine neoplasmas of pancreatic and extrapancreatic origin: 2015-001467-39 / NCT02678780*. Studiennummer des Sponsors: GETNE1509. GETNE (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001467-39, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

51. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous .: 2011-002347-10 / NCT01529112*. Studiennummer des Sponsors: E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

52. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

53. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Plati.: 2009-016050-41 / NCT01133756*. Studiennummer des Sponsors: E7080-701. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-41, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

54. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma: 2009-016049-24 / NCT01133977*. Studiennummer des Sponsors: E7080-702. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

55. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy: 2009-016858-41 / NCT01111461*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-204. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41

016858-41, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

56. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

57. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified.: 2007-005933-12 / NCT00784303*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-201. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

58. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

59. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

60. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

61. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

62. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

63. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

64. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

65. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects with 131I Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

66. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

67. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

68. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

69. Pharmnet.Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

70. Pharmnet.Bund 0000. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

71. Pharmnet.Bund 0000. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967.* Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd

(Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

72. Pharmnet.Bund 0000. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

73. Pharmnet.Bund 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

74. Pharmnet.Bund 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

75. Pharmnet.Bund 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

76. Pharmnet.Bund 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

77. WHO ICTRP 2012. *A Phase 2 Trial of an experimental drug E7080 to establish how E7080 works in treating patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) and Differentiated Thyroid Cancer (DTC) that is refractory/resistant to Iodine-131 treatment and unresectable (the cancer cannot be removed). The Trial is taking place worldwide. Both patients and their treating Doctors know that patients are receiving active drug: 2007-005933-12 / NCT00784303*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-201. Eisai

Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005933-12-GB>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

78. WHO ICTRP 2012. *A phase 3 trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced thyroid cancer who no longer gain benefit from radioactive iodine therapy. The trial is taking place worldwide, patients and their physician do not know if they are receiving the active drug or a dummy drug: 2010-023783-41 / NCT01321554.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023783-41-ES>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

79. WHO ICTRP 2012. *A study comparing the combination of the best supportive care plus E7080 versus best supportive care alone, in patients with advanced lung cancer or lung cancer that has spread, who have been previously treated, unsuccessfully, with at least 2 different treatments: 2011-002347-10 / NCT01529112.* Studiennummer des Sponsors:

E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002347-10-GB>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

80. WHO ICTRP 2012. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125: 2009-016050-41 / NCT01133756.* Studiennummer des Sponsors:

E7080-701. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016050-41-PL>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

81. WHO ICTRP 2012. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma: 2009-016049-24 / NCT01133977.* Studiennummer des Sponsors:

E7080-702. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016049-24-GB>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

82. WHO ICTRP 2012. *An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma: 2009-016049-24 / NCT01133977*. Studiennummer des Sponsors: E7080-702. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016049-24-DE>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

83. WHO ICTRP 2012. *Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: 2007-005933-12 / NCT00784303*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-201. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005933-12-FR>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

84. WHO ICTRP 2013. *A phase 3 trial studying how well lenvatinib works in treating patients with liver cancer who would not benefit from surgery compared against sorafenib. The trial is taking place worldwide, patients and their physician will know if they are receiving lenvatinib or sorafenib: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002992-33-IT>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

85. WHO ICTRP 2013. *A phase 3 trial studying how well lenvatinib works in treating patients with liver cancer who would not benefit from surgery compared against sorafenib. The trial is taking place worldwide, patients and their physician will know if they are receiving lenvatinib or sorafenib: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002992-33-ES>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

86. WHO ICTRP 2013. *Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: NCT00784303 / ACTRN12609000002280*. Commercial sector/Industry Eisai Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000002280>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

87. WHO ICTRP 2015. *A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of E7080 on the QTc Interval: NCT01525394*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-002. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01525394>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

88. WHO ICTRP 2015. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: 2010-023783-41 / NCT01321554*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-303. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321554>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

89. WHO ICTRP 2015. *A Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 in Subjects With Mild (10 mg), Moderate (10 mg), and Severe Hepatic Impairment (5 mg) and Normal Hepatic Function (10 mg): NCT02421042*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-006. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421042>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

90. WHO ICTRP 2015. *A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24 mg E7080 to Healthy Volunteers: NCT02199392*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-007. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199392>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

91. WHO ICTRP 2015. *A Phase I, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects: NCT02199379*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-005. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199379>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt, A2.

92. WHO ICTRP 2015. *A Phase 1b/2 trial studying how well lenvatinib works in treating children and adolescents with different types of cancer that are not responding to treatment or have reappeared following an initial recovery: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005534-38-GB>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

93. WHO ICTRP 2015. *A Phase I/Ib, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients With Solid Tumors and in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced and/or Metastatic Melanoma: NCT00121680*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-102. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121680>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

94. WHO ICTRP 2015. *A study comparing the combination of the best supportive care plus E7080 versus best supportive care alone, in patients with advanced lung cancer or lung cancer that has spread, who have been previously treated, unsuccessfully, with at least 2 different treatments: 2011-002347-10 / NCT01529112*. Studiennummer des Sponsors: E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002347-10-HU>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

95. WHO ICTRP 2015. *A study conducted in many hospitals, carried out in two groups of patients with advanced skin cancer who know that they are receiving the study medication and have previously received treatment for their advanced skin cancer and the disease has progressed since that treatment: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-206. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019526-14-DE>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

96. WHO ICTRP 2015. *A study conducted in many hospitals, carried out in two groups of patients with advanced skin cancer who know that they are receiving the study medication and have previously received treatment for their advanced skin cancer and the disease has progressed since that treatment: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des

Sponsors: *E7080-G000-206*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019526-14-GB>,
abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

97. WHO ICTRP 2015. *A Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor: NCT01268293 / JPRN-JapicCTI-111382*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-105*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268293>, abgerufen am:
01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

98. WHO ICTRP 2015. *A Study to Determine the Metabolism and Elimination of 14C-E7080 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas, Who Are Unsuitable For, or Have Failed, Existing Therapies: NCT02578316*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-E044-104*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578316>, abgerufen am:
01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

99. WHO ICTRP 2015. *All case study of Lenvima Capsule: NCT02430714 / JPRN-JapicCTI-152908*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152908>, abgerufen am:
am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

100. WHO ICTRP 2015. *An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080 Administered to Patients With Solid Tumors: NCT00280397*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-103*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280397>, abgerufen am:
01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 und E2 nicht erfüllt.

101. WHO ICTRP 2015. *An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma: 2010-019526-14 / NCT01136967*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-206*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01136967>, abgerufen am:
01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

102. WHO ICTRP 2015. *An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy: 2009-016858-41 / NCT01111461*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-204*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016858-41-BG>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

103. WHO ICTRP 2015. *E7080 in Combination With Carboplatin + Gemcitabine Versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125: 2009-016050-41 / NCT01133756*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-701*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133756>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

104. WHO ICTRP 2015. *E7080 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT00832819*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-110*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832819>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

105. WHO ICTRP 2015. *E7080 in Combination With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients With Stage IV Melanoma: 2009-016049-24 / NCT01133977*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-702*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133977>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

106. WHO ICTRP 2015. *Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology: NCT00784303 / ACTRN12609000002280*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-201*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00784303>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

107. WHO ICTRP 2015. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors: NCT02501096*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-A001-111*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

108. WHO ICTRP 2015. *Post-marketing Surveillance of Lenvatinib Mesylate (Lenvima Capsule) in Patients With Unresectable Thyroid Cancer (Study LEN01T): NCT02430714*. Studiennummer des Sponsors: *LEN01T*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430714>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

109. WHO ICTRP 2015. *Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): NCT00946153*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-202*. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946153>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

110. WHO ICTRP 2015. *Study of E7080 in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression: 2009-016858-41 / NCT01111461*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-204*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01111461>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

111. WHO ICTRP 2015. *TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY OF LENVATINIB IN METASTATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (TALENT STUDY).?: 2015-001467-39 / NCT02678780*. Studiennummer des Sponsors: *GETNE1509*. GETNE (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001467-39-ES>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

112. WHO ICTRP 2016. *A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-304*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01761266>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

113. WHO ICTRP 2016. *A Phase 1 Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor: NCT01268293 / JPRN-JapicCTI-111382*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-105. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111382>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

114. WHO ICTRP 2016. *A Phase 1b/2 trial studying how well lenvatinib works in treating children and adolescents with different types of cancer that are not responding to treatment or have reappeared following an initial recovery: 2013-005534-38 / NCT02432274*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-207. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005534-38-DE>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt.

115. WHO ICTRP 2016. *A Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC): NCT02657369*. Studiennummer des Sponsors: E7080-M000-213. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657369>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

116. WHO ICTRP 2016. *A Phase 2 trial to determine if there is a lower starting dose of lenvatinib (20mg or 14mg daily) that will cause fewer side effects and work as well as a 24mg starting dose in treating adults with thyroid cancer, who are not responding to treatment, or whose cancer has reappeared following an initial recovery: 2014-005199-27 / NCT02702388*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005199-27-DE>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

117. WHO ICTRP 2016. *A Phase 2 trial to determine if there is a lower starting dose of lenvatinib (20mg or 14mg daily) that will cause fewer side effects and work as well as a 24mg starting dose in treating adults with thyroid cancer, who are not responding to treatment, or whose cancer has reappeared following an initial recovery: 2014-005199-27 / NCT02702388*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Limited (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005199-27-ES>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

118. WHO ICTRP 2016. *A phase 3 study of lenvatinib (E7080) in subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: 2012-002992-33 / NCT01761266 / JPRN-JapicCTI-132113*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-304. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132113>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

119. WHO ICTRP 2016. *A phase I study of lenvatinib for unresectable adenoid cystic carcinoma of the salivary gland: JPRN-UMIN000021080*. Yokohama City University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021080>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

120. WHO ICTRP 2016. *A prospective study of efficacy and safety of lenvatinib in patients with RAI-refractory differentiated thyroid cancer patients: JPRN-UMIN000021757*. The University of Tokyo Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021757>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

121. WHO ICTRP 2016. *A Study Comparing the Combination of the Best Supportive Care Plus E7080 Versus Best Supportive Care Alone, in Patients With Advanced Lung Cancer or Lung Cancer That Has Spread, Who Have Been Previously Treated, Unsuccessfully, With at Least 2 Different Treatments: 2011-002347-10 / NCT01529112*. Studiennummer des Sponsors: E7080-703. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529112>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

122. WHO ICTRP 2016. *A Study in Subjects With Recurrent Malignant Glioma: NCT01137604*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-203. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137604>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

123. WHO ICTRP 2016. *A Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer: NCT01728623*. Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-208. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728623>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

124. WHO ICTRP 2016. *An Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT02211222*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-398. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02211222>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

125. WHO ICTRP 2016. *An Open Label Phase I Dose Escalation Study Of E7080: NCT00121719*. Studiennummer des Sponsors: E7080-E044-101. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121719>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

126. WHO ICTRP 2016. *Bioequivalence Study to Evaluate the Impact of Varying Crystalline Polymorph Forms for the Commercial Oral Capsule Formulation of 10-mg Lenvatinib in Healthy Volunteers: NCT02723630*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-008. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723630>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

127. WHO ICTRP 2016. *Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Palatability of a Lenvatinib Suspension Compared to the Capsule Formulation in Adult Healthy Volunteers: NCT02792829*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-009. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02792829>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

128. WHO ICTRP 2016. *E7050 in Combination With E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors (Dose Escalation) and in Subjects With Recurrent Glioblastoma or Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma After Prior Systemic Therapy (Expansion Cohort and Phase 2): NCT01433991*. Studiennummer des Sponsors: E7050-G000-901. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01433991>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

129. WHO ICTRP 2016. *Eribulin and Lenvatinib in Advanced Solid Tumors: NCT02640508*. Studiennummer des Sponsors: CTMS 15-2139. Virginia G. Kaklamani (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640508>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

130. WHO ICTRP 2016. *Evaluation of early prediction using 18F-FDG PET/CT for patients with Iodine-131 refractory differentiated thyroid carcinoma treated with lenvatinib: JPRN-UMIN000022592*. Department of Medical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022592>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

131. WHO ICTRP 2016. *Lenvatinib and Weekly Paclitaxel for Patients With Recurrent Endometrial or Ovarian Cancer: NCT02788708*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00256, OSU-15273. Floor Backes (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788708>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

132. WHO ICTRP 2016. *Lenvatinib Efficacy in Metastatic Neuroendocrine Tumors: 2015-001467-39 / NCT02678780*. Studiennummer des Sponsors: GETNE1509. Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678780>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

133. WHO ICTRP 2016. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-307. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: A9 erfüllt.

134. WHO ICTRP 2016. *Neoadjuvant Lenvatinib Combined With Letrozole in Hormone Receptor Positive Breast Cancer: NCT02562118*. Studiennummer des Sponsors: 2015/00411, BR01/04/15. National University Hospital, Singapore (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562118>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

135. WHO ICTRP 2016. *Phase 1 Study to Determine the Effect of Lenvatinib (E7080) on the Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT02686164*. Studiennummer des Sponsors: E7080-A001-109. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686164>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.

136. WHO ICTRP 2016. *Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile: 2014-005199-27 / NCT02702388*. Studiennummer des Sponsors: E7080-G000-211. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02702388>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

137. WHO ICTRP 2016. *Phase II Study Assessing the Efficacy and Safety of Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer: NCT02726503*. Studiennummer des Sponsors: TRIHN1504/UMIN000020773. Translational Research Informatics Center, Kobe, Hyogo, Japan (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726503>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

138. WHO ICTRP 2016. *Phase II study assessing the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE): NCT02726503*. Studiennummer des Sponsors: TRIHN1504/UMIN000020773. Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020773>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

139. WHO ICTRP 2016. *Study of Lenvatinib (E7080) in Unresectable Biliary Tract Cancer Who Failed Gemcitabine-based Combination Chemotherapy: NCT02579616.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-215. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579616>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

140. WHO ICTRP 2016. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112 / JPRN-JapicCTI-152922. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152922>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

141. WHO ICTRP 2016. *Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC): NCT02454478.*

Studiennummer des Sponsors: E7080-J081-112 / JPRN-JapicCTI-152922. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454478>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E3 nicht erfüllt.

142. WHO ICTRP 2016. *Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung: NCT01877083.* Studiennummer

des Sponsors: E7080-G000-209 / JPRN-JapicCTI-142743. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142743>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

143. WHO ICTRP 2016. *Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung: NCT01877083.* Studiennummer

des Sponsors: E7080-G000-209 / JPRN-JapicCTI-142743. Eisai Co. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877083>, abgerufen am: 01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

144. WHO ICTRP 2016. *Testing Lenvatinib in Patients With Adenoid Cystic Carcinoma: NCT02780310.* Studiennummer des Sponsors: 15-327. Memorial Sloan Kettering Cancer

Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780310>, abgerufen am:

01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

145. WHO ICTRP 2016. *Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) and Body Composition: NCT02592356*. Studiennummer des Sponsors: 2014-0864 / NCI-2015-02058. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592356>, abgerufen am:
01.08.2016.

Ausschlussgrund: E1 nicht erfüllt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase 1b wurde durchgeführt um die dosislimitierende Toxizität und die maximal tolerierte Dosis und somit die empfohlene Dosis von Lenvatinib und Everolimus für die Phase 2 zu ermitteln. Phase 2 wurde durchgeführt zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der Kombination von Lenvatinib und Everolimus bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die weiteren Informationen beziehen sich allein auf die Ergebnisse der Phase 2 Studie.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, 1:1:1 randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase 1b/2 Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Vier Änderungen des Studienprotokolls wurden bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse durchgeführt. Eine weitere Änderung wurde nach dem primären Datenschnitt vorgenommen. Änderung 1 <ul style="list-style-type: none"> Keine relevante Änderung Änderung 2 <ul style="list-style-type: none"> Keine relevante Änderung Änderung 3 <ul style="list-style-type: none"> Änderung des Einschlusskriteriums Krankheitsprogression: Vorliegen von Evidenz einer Krankheitsprogression nach neun Monaten oder während neun Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Therapie anstatt nach sechs Monaten.

		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Einschlusskriteriums Vorangegangene Therapie: Einschluss von Patienten mit einer vorangegangenen Phase von Krankheitsprogression während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Behandlung. Diese Änderung erfolgte, um Patienten einzuschließen, die z.B. zwei vorangegangene gegen VEGF gerichtete Behandlungen erhalten hatten wovon eine im adjuvanten Setting stattfand. <p>Änderung 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevante Änderung <p>Änderung 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevante Änderung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Jedes der folgenden Einschlusskriterien muss erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch bestätigtes Nierenzellkarzinom 2. Histologische oder zytologische Bestätigung eines Nierenzellkarzinoms mit überwiegend klarzelliger Histologie. 3. Dokumentierter Nachweis eines inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC). 4. Radiologischer Nachweis der Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 nach neun oder während neun Monaten nach Beendigung der vorangegangenen Therapie. 5. Eine vorangegangene Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie (z.B., jedoch nicht ausschließlich, begrenzt auf Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Vatalanib, AV951 / Tivozanib) gegen das inoperable fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom. Dies beinhaltet nicht Krankheitsprogression nach gegen VEGF gerichteter adjuvanter Therapie. 6. Messbare Erkrankung entsprechend den folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Mindestens eine Läsion von $\geq 1,5$ cm Durchmesser in der Längsachse bei Nicht-Lymphknoten oder eine Läsion von $\geq 1,5$ cm Durchmesser in der kurzen Achse bei Lymphknoten, die gemäß RECIST 1.1 unter Verwendung von Computertomografie / Kernspintomografie (CT / MRT) oder Fotografie seriell messbar sind. b) Läsionen die mittels externer Strahlentherapie (EBRT) oder lokal-regionaler Therapie wie Radiofrequenzablation (RF) behandelt wurden, müssen einen Nachweis der Krankheitsprogression anhand RECIST v. 1.1

		<p>erfüllen, um als Zielläsion kategorisiert zu werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1. 8. Adäquat kontrollierter Blutdruck mit oder ohne Einnahme blutdrucksenkender Medikamente (Blutdruck $\leq 150 / 90$ mmHg) zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb einer Woche vor dem 1. Tag des 1. Behandlungszyklus durfte keine Änderung der antihypertensiven Medikation erfolgen. 9. Adäquate Nierenfunktion definiert als Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL / min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel. 10. Adäquate Knochenmarksfunktion definiert als absolute Zahl der Neutrophilen (ANC) $\geq 1.500 / \text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$), Thrombozyten $\geq 100.000 / \text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9 / \mu\text{L}$), Hämoglobin $\geq 9,0$ g / dL. 11. Adäquate Blutgerinnung definiert als International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$. 12. Adäquate Leberfunktion definiert als Bilirubin $\leq 1,5$ x upper limit of normal (ULN) (ausgenommen für unkonjugierte Hyperbilirubinämie des Gilbert-Syndroms) und alkalische Phosphatase, Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3 mal ULN (≤ 5x ULN bei vorhanden Lebermetastasen). 13. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung). 14. Frauen müssen einen negativen Serum- oder Urinschwangerschaftstest (minimale Sensitivität 25 IU / L oder gleichwertige Einheiten des Schwangerschaftshormons humanes Choriongonadotropin) zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen, sofern sie nicht vollständig auf Geschlechtsverkehr verzichten oder einen Partner mit durchgeführter Vasektomie und bestätigter Azoospermie haben, sich einverstanden erklären, zwei hocheffektive Verhütungsmethoden zu gebrauchen (z.B. Abstinenz, Intrauterinpeessar oder Intrauterinsystem). Postmenopausale Frauen (definiert als Frauen, die seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten amenorrhöisch, im entsprechenden Alter und ohne andere bekannte primäre Ursache sind) oder Frauen mit operativer oder anderweitig belegter Sterilisation (z.B. bilaterale Ligatur der Eileiter durch erfolgte Operation mindestens einen Monat vor Einnahme der ersten Studienmedikation) sind von den genannten Vorgaben ausgeschlossen. Alle Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und hormonale Kontrazeptiva einnehmen, müssen auf einer stabilen Dosis desselben kontrazeptiven Produkts für mindestens vier Wochen vor Einnahme der ersten Studienmedikation sein und dasselbe kontrazeptive Produkt während der Studie
--	--	---

		<p>und weiterhin 30 Tage nach Studienbeendigung einnehmen.</p> <p>15. Männliche Patienten, die eine Partnerin im gebärfähigen Alter haben, müssen eine hocheffektive kontrazeptive Methode gebrauchen (z.B. Kondom und Spermizid). Die weiblichen Partnerinnen müssen, sofern sie im gebärfähigen Alter sind, eine hocheffektive kontrazeptive Methoden gebrauchen (siehe Kriterium 14). Diese muss mindestens seit Beginn des letzten Menstruationszyklus vor Einnahme der ersten Studienmedikation, während der gesamten Studienzeit und weiterhin 30 Tage nach Studienbeendigung eingenommen worden sein. Eine Ausnahme besteht bei sexueller Abstinenz oder bei erfolgreich durchgeführter Vasektomie mit bestätigter Azoospermie oder bei erfolgter Sterilisation des weiblichen Partners oder anderweitig bestätigter Sterilität.</p> <p>16. Patienten, die in die Teilnahme an der Studie freiwillig einwilligen und sich für die Dauer der Studie genau nach dem Studienprotokoll richten können.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Trifft eines der folgenden Kriterien zu, wird der Patient von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit Metastasen im ZNS. 2. Mehr als eine Krankheitsprogression während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Behandlung gegen das fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinom (beinhaltet nicht Krankheitsprogression nach VEGF-zielgerichteter adjuvanter Behandlung). 3. Vorangegangene Behandlung mit Lenvatinib oder einem mTOR-Inhibitor. 4. Patienten, die innerhalb der letzten 21 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eine Therapie gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben oder innerhalb der letzten 30 Tage mit einem Prüfwerkstoff behandelt wurden. Durch vorherige Therapien gegen die Krebserkrankung verursachte Toxizitäten müssen sich zurückgebildet haben. 5. Schwere Operation innerhalb von drei Wochen vor Erhalt der ersten Studientherapie. 6. Bei Patienten mit einem Ergebnis von > 1 + beim Test auf Proteinurie wird für 24 Stunden Urin für eine quantitative Analyse der Urinproteine gesammelt. Patienten mit einem Urinproteinwert von ≥ 1 g / 24-Stunden werden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. 7. Unkontrollierte Diabetes definiert als Nüchternblutglukosewert $> 1,5$ x ULN. 8. Nüchtern gemessenes Gesamtcholesterin $> 7,75$ mmol / L (> 300 mg / dl). 9. Nüchtern gemessenes Triglycerid $> 2,5$ x ULN.
--	--	---

		<p>10. Magen-Darm-Malabsorption oder jeglicher andere Zustand, der laut Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib oder Everolimus haben könnte.</p> <p>11. Erhebliche kardiovaskuläre Funktionsstörungen: Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz höher als New York Heart Association (NYHA) Klasse II, instabile Angina, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Herzrhythmusstörungen, die eine medizinische Versorgung erfordern.</p> <p>12. Verlängerung des QTc-Zeit auf > 480 ms.</p> <p>13. Blutungs- oder thrombotische Störungen, die die Einnahme von Antikoagulantien, wie Warfarin oder ähnliche Mitteln erfordern und die eine therapeutische Überwachung der International Normalized Ratio (INR) erfordern (Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) ist erlaubt).</p> <p>14. Aktive Hämoptyse (ausgehustetes hellrotes, bluthaltiges Sekret von mindestens 0,5 Teelöffel) innerhalb von drei Wochen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>15. Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen).</p> <p>16. Aktive Malignität (außer Nierenzellkarzinom, lokales Melanom in-situ, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder ein Zervixkarzinom in-situ) innerhalb der letzten 24 Monate.</p> <p>17. Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe) und / oder Überempfindlichkeit gegenüber Rapamycine (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder einen der Hilfsstoffe.</p> <p>18. Alle medizinischen oder anderen Umstände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden.</p> <p>19. Schwangere oder Frauen, die stillen.</p> <p>20. Medizinische Notwendigkeit für die Fortführung einer Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch 37 Zentren in fünf Ländern (Polen: 4; Spanien: 4; Tschechien: 5; UK: 11; USA: 13).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsgruppen</p> <p>Lenvatinib und Everolimus (Afinitor®) wurde täglich in 28-Tage Zyklen in folgenden Dosierungen oral verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (Kombinationstherapiearm): Lenvatinib 18 mg (eine 10 mg-Kapsel und zwei 4 mg-Kapseln) + Everolimus 5 mg (eine 5 mg-Tablette); Einnahme einmal täglich, orale Verabreichung • Arm B (Lenvatinib-Arm): Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel); Einnahme einmal täglich (präferiert am Morgen, orale Verabreichung)

		<p>Kontrollgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> Arm C (Everolimus-Arm): Everolimus 10 mg (zwei 5 mg-Tabletten); Einnahme einmal täglich (präferiert am Morgen, orale Verabreichung) <p>Patienten im Kombinationstherapiearm (Arm A) nahmen Lenvatinib zusammen mit Everolimus ein.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielgröße:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung des Progresses vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Die Auswertung des Endpunkts PFS basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. <p>Sekundäre Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-Follow-up-Patienten und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt vor dem Datenschnitt zensiert, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren. Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), definiert als der Anteil von Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt durch den behandelnden Prüfarzt gemäß RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts ORR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. Disease Control Rate (DCR), definiert als der Anteil von Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen oder stabilem Krankheitsverlauf (Stable Disease \geq 7 Wochen nach Randomisierung); bestimmt gemäß RECIST 1.1. Die Auswertung des Endpunkts DCR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. Clinical Benefit Rate (CBR), definiert als der Anteil von Patienten mit CR oder mit PR oder mit langfristig stabilem Krankheitsverlauf (Durable Stable Disease \geq 23 Wochen) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt gemäß

		<p>RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts CBR basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durable Stable Disease Rate, definiert als der Anteil von Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf (Stable Disease \geq 23 Wochen) als insgesamt bestes Tumorsprechen; bestimmt gemäß RECIST v. 1.1. Die Auswertung des Endpunkts Durable Stable Disease Rate basierte auf den vom Prüfarzt erhobenen Daten und einer unabhängigen Auswertung radiologischer Verfahren. • Pharmakokinetisches Profil von Lenvatinib in Mono- und Kombinationstherapie. • Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib in Mono- und Kombinationstherapie. <p>Explorative Zielgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbiomarker, die mit den Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie korrelieren. • Tumorbiomarker, die mit den Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie korrelieren. • DNA-Sequenzvariabilität in Bezug auf die Absorption, Verteilung, Metabolismus, Exkretion und Anfälligkeit für unerwünschte Ereignisse von Lenvatinib.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung beruhte auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exponentielle Ereignisverteilung. • HR von 0,67 mit 70 % Power unter Verwendung eines einseitigen Alpha-Niveau von 15 % für den Vergleich der Behandlungsgruppen (Steigerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 7,5 Monaten) • Die Anzahl tatsächlich beobachteter PFS-Ereignisse sollte verwendet werden, um den Hazard-Ratio der beschriebenen Vergleiche zu berechnen. <p>Basierend auf den oben genannten Annahmen sind insgesamt mindestens 90 PFS-Ereignisse für die finalen Analysen erforderlich. Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergab sich eine notwendige Fallzahl von 150 Patienten. 153 wurden in die Studie eingeschlossen. Die Anzahl der unter obiger Annahmen bestimmter PFS-Ereignisse wurde mit Hilfe der East 5.1 Software berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon (dynamic balancing procedure) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 einem der drei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lenvatinib + Everolimus; Arm B: Lenvatinib; Arm C: Everolimus). Die Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren „Hämoglobin“ (zwei Ausprägungen: Männer: ≤ 13 g / dL und > 13 g / dL; Frauen: $\leq 11,5$ g / dL und $> 11,5$ g / dL) und „korrigiertem Serumkalzium“ (zwei Ausprägungen: ≥ 10 mg / dL und < 10 mg / dL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilungssequenz erfolgte durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice and Web Response Systems (IxRS). Die Randomisierung wurde nach der Minimisations-Methode nach Pocock und Simon durchgeführt. Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen und mit Hilfe des IxRS Patienteninformationen registriert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screeningnummer in eine Randomisierungsnummer umgewandelt, sofern der Patient randomisiert wurde. Die Behandlungssequenz war für den Patienten und den Behandler nicht vorhersehbar, da sie mittels IxRS verdeckt ermittelt wurde (Allocation Concealment).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
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?	Da es sich um eine Open-label Studie handelt, waren weder das Studienpersonal, noch die Patienten verblindet hinsichtlich der Studienbehandlung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.

12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS (Progression Free Survival)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ berechnet. • Für die Ermittlung des medianen PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die kumulativen PFS-Wahrscheinlichkeiten wurden zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monate dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. Die Efron-Methode wurde zur Korrektur von Bindungen verwendet. <p>OS (Overall Survival)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Behandlung“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$, berechnet. • Die mediane Überlebenszeit und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 12, 18 und 24 Monate wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für jeden Therapiearm berechnet und mit den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g / dL vs. > 13 g / dL für Männer und $\leq 11,5$ g / dL vs. $> 11,5$ g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg / dL vs. < 10 mg / dL), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. <p>ORR (Objective Response Rate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson für jeden Therapiearm. • Berechnung des p-Wertes mittels des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher. • Berechnung des RR für jeden Vergleich der Behandlungen.

		<p>DCR (Disease Control Rate) / CBR (Clinical Benefit Rate) / Durable Stable Disease Rate</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR mit dem dazugehörigen exakten 95 %-KI nach Clopper und Pearson für jeden Studienarm. • Berechnung des p-Wertes mittels des zweiseitigen exakten Tests nach Fisher. • Berechnung des RR für jeden Vergleich der Behandlungen. <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung mittels deskriptiver Statistik.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards). <p>Sensitivitätsanalysen für PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • A priori geplante Analyse zu PFS (stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit ECOG PS (0 vs. 1) als Stratifizierungsfaktor). • Klinische Progression als PFS-Ereignis. • Zensierte Patienten mit einem dokumentierten Progress, der einzig auf einem Pleuraerguss als neue Läsion basiert. • Einschluss aller Todesfälle und Patienten mit Krankheitsprogression. Dies gilt auch für Patienten mit fehlenden Daten, für Patienten, die eine andere Krebstherapie erhalten haben oder für Patienten bei denen die Behandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen wurde. • Zum Ende der Behandlung zensierte Patienten, wobei die Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auf dem Ende der Behandlung wie im CRF dokumentiert basiert und nicht auf dem vom Prüfarzt festgelegtem Ende der Behandlung. <p>Explorative Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cox-Regression mit Adjustierung für vordefinierte Kovariaten. Diese wurden nach Datenschnitt festgelegt: Hämoglobin, korrigiertes Serumkalzium, Alter, Geschlecht, Ethnische Gruppe, ECOG-PS, Region und Hypertonie zu Studienbeginn.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-6 im Anschluss an diese Tabelle.

13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=153</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: N=51 • Arm B: N=52 • Arm C: N=50 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung bekommen haben: N=153</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: N=51 • Arm B: N=52 • Arm C: N=50 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=153</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: N=51 • Arm B: N=52 • Arm C: N=50 <p>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N=153</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: N=51 • Arm B: N=52 • Arm C: N=50
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Studienarm:</p> <p>Arm A, N=19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N=9 (17,6 %) • Entscheidung des Patienten: N=3 (5,9 %) • Widerruf der Zustimmung: N=1 (2,0 %) • Andere: N=6 (11,8%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Progression: N=5 (9,8 %) ○ Tod aufgrund klinischer Progression: N=1 (2,0 %) <p>Arm B, N=16</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N=11 (21,2 %) • Andere: N=5 (9,6 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Progression: N=3 (5,8 %) ○ Tod aufgrund klinischer Progression: N=1 (1,9 %) ○ Entscheidung des Prüfers: N=1 (1,9 %) <p>Arm C, N=12:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N=5 (10,0 %) • Entscheidung des Patienten: N=1 (2,0 %) • Andere: N=6 (12,0 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische Progression: N=4 (8,0 %) ○ Tod aufgrund klinischer Progression: N=0 (0,0 %) ○ Palliative Strahlentherapie: N=1 (2,0 %) ○ Mangelnde Compliance: N=1 (2,0 %)

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Am 16. März 2012 gab der erste Patient seine informierte freiwillige Zustimmung zur Studienteilnahme in der Phase 2 Studie. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Primäranalysen fand am 13. Juni 2014 statt.</p> <p>Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt oder bis Widerruf der Einwilligung eines Patienten. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde alle acht Wochen bei allen Patienten durchgeführt. Patienten, die die Studie vor Krankheitsprogression beendeten, wurden ebenfalls alle acht Wochen nachbeobachtet bis zum Eintritt einer Progression oder dem Start einer anderen Krebsbehandlung.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; CBR: Clinical Benefit Rate; cm: Zentimeter (centimètre); CRF: Case Record Form; CT: Computertomografie; DCR: Disease Control Rate; dL: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBRT: External Beam Radiation Therapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EudraCT: European Clinical Trials Database; FAS: Full Analysis Set; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IND: Investigational New Drug; INR: International Normalized Ratio; IU: International Unit (Internationale Einheit); IxRS: Interaktives Voice und Web Response System; KI: Konfidenzintervall; K-M: Kaplan-Meier; L: Liter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; min: Minute (minute); mm³: Kubikmillimeter; mmHG: Millimeters of Mercury; mmol: Millimolar; mRCC: metastatic Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); MRT: Magnetresonanztomografie; ms: Millisekunde; MTD: Maximum Tolerated Dose; mTOR: mechanistic Target Of Rapamycin; NMH: niedermolekulares Heparin; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PVC: Polyvinylchlorid; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RF: Radiofrequenzablation; SDR: Stable Disease Rate; UK: United Kingdom; ULN: Upper Limit of the Normal (oberer Normwert); USA: United States of America; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; ZNS: Zentralnervensystem; z. B.: zum Beispiel; µL: Mikroliter</p>		

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

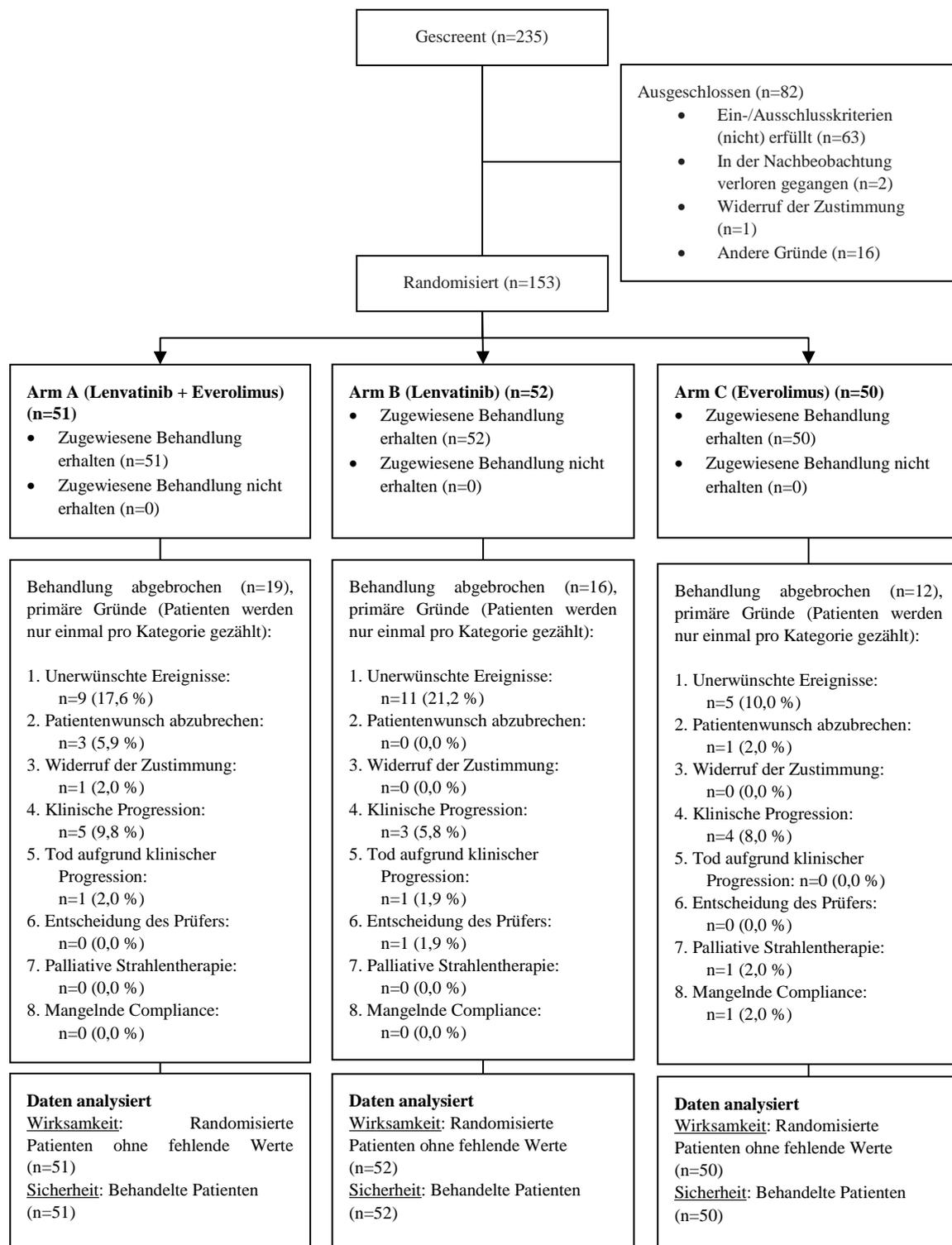


Abbildung 4-6: Flow-Chart der Patienten in der Studie 205

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205

Studie: Studie 205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, E7080-G000-205	205

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Zuteilung erfolgte rein zufällig mittels eines zentralen unabhängigen interaktiven Voice and Web Response Systems (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice and Web Response System (IxRS) nach der Methode von Pocock und Simon.

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die formale Qualität der Studie 205 ist im Sinne der EbM als sehr gut anzusehen, da die Randomisierung zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt wurde. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS; bestimmt mittels IIR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete und unabhängige Bewertung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1) und zusätzlich eine unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR) durchgeführt wurde. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Verträglichkeit

Endpunkt: UE mit CTCAE Grad 3 oder 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set, SAS). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des Safety Analysis Sets erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging) wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des Safety Analysis Sets erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der SUE wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des SAS. In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE, die zum Therapieabbruch führten wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: UE mit CTCAE Grad ≥ 3

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des SAS. In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung des SAS erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts
Verträglichkeit.

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial
beeinflussen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 wird als niedrig eingestuft, da eine
Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das
Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine
ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der
Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der
Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes
Verzerrungspotenzial vor.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
