

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa[®])

Genzyme GmbH

Modul 4 A

*Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im
Alter von 5 Jahren und älter*

*Größere Änderung des Anwendungsgebiets aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP)
gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib (Caprelsa®).....	21
4.2.2.1.1 Patientenpopulation	22
4.2.2.1.2 Intervention	23
4.2.2.1.3 Komparator.....	23
4.2.2.1.4 Endpunkte	23
4.2.2.1.5 Studientyp	24
4.2.2.1.6 Studiendauer.....	24
4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen	26
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	46
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	47
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	50
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	50
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.2	Weitere Unterlagen	54
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	61
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	63
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	72
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrates (ORR) – weitere Untersuchungen.....	79
4.3.2.3.3.4	Beste prozentuale Veränderung in der Tumorgröße.....	82
4.3.2.3.3.5	Veränderung der Tumormarker (CEA, CTN) – weitere Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.3.6	Veränderung der tumorbedingten Diarrhö – weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	112
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	113
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	117

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	117
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	119
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	122
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	123
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	123
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	125
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	125
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	126
4.7	Referenzliste.....	127
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	131
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	141
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	145
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	147
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	165
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	182

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Patientenrelevante und für den Evidenztransfer relevante Endpunkte für die Bewertung von Vandetanib in der Therapie des aMTC bei Jugendlichen und Kindern	24
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für RCT mit Vandetanib als Intervention	25
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib als Intervention	26
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Vandetanib als Intervention.....	27
Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Vandetanib als Intervention.....	27
Tabelle 4-6: Übersicht aller erhobener Endpunkte für Jugendliche und Kinder mit aMTC aus der Studie 98	34
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	51
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	55
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	56

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	58
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	59
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen	61
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-34: Vandetanib Dosis-Nomogramm.....	71
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen ...	73
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib	74
Tabelle 4-38: Liste des Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom unter Behandlung mit Vandetanib	75
Tabelle 4-39: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – weitere Untersuchungen.....	76
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib	76
Tabelle 4-41: Zusammenfassung des Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts...	77
Tabelle 4-42: Häufigkeit und Art der Protokollverstöße während der Studiendauer.....	78
Tabelle 4-43: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen.....	79

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die objektive Ansprechrate (ORR) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib.....	80
Tabelle 4-45: Operationalisierung von beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße – weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib	83
Tabelle 4-47: Beste prozentuale Verbesserung der Tumorgroße (Zielläsion) im Vergleich zu Baseline	84
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) – weitere Untersuchungen	86
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib	87
Tabelle 4-50: Zusammenfassung des besten objektiven Ansprechens für Calcitonin (CTN) .	88
Tabelle 4-51: Zusammenfassung des besten objektiven Ansprechens für das Carcinoembryonales Antigen (CEA)	90
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Veränderung der tumorbedingten Diarrhö – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der tumorbedingte Diarrhö in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	93
Tabelle 4-54: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib.....	95
Tabelle 4-56: Anzahl der Patienten die wenigstens 1 unerwünschtes Ereignis (UE) hatten...	97
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der häufigsten UE (bei mindestens 50 % der Patienten berichtet) nach CTC-Kategorie und -Begriff	98
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der dosislimitierenden Toxizitäten (DLT).....	101
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; berichtet von mehr als 1 Patient) mit CTC-Kategorie und CTC-Begriff	103
Tabelle 4-60: Auflistung der Patienten, die ein SUE außer Tod aufweisen	104
Tabelle 4-61: Übersicht der EKG-Daten (Herzfrequenz) über die Zeit.....	106
Tabelle 4-62: Übersicht der EKG-Daten (QT-Intervall) über die Zeit	108
Tabelle 4-63: Übersicht der EKG-Daten (QT _c -Intervall) über die Zeit	111
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	123
Tabelle 4-65: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen.....	126
Tabelle 4-66: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EMBASE	132
Tabelle 4-67: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in MEDLINE.....	134

Tabelle 4-68: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Cochrane	135
Tabelle 4-69: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EMBASE	137
Tabelle 4-70: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in MEDLINE.....	139
Tabelle 4-71: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Cochrane	140
Tabelle 4-72: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in clinicaltrials.gov	141
Tabelle 4-73: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EU Clinical Trials	142
Tabelle 4-74: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in WHO International Clinical Trials Registry Platform.....	142
Tabelle 4-75: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Pharmnet.Bund.....	142
Tabelle 4-76: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in clinicaltrials.gov	143
Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EU Clinical Trials.....	143
Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in WHO International Clinical Trials Registry Platform	144
Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Pharmnet.Bund .	144
Tabelle 4-80: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – bibliografische Literaturrecherche nach RCT.....	145
Tabelle 4-81: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	148
Tabelle 4-82: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT.....	149
Tabelle 4-83: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	153
Tabelle 4-84: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT	155
Tabelle 4-85: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	157

Tabelle 4-86: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-87: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-88: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die pädiatrische Studie 98 nach TREND.....	166
Tabelle 4-90: Vandetanib Dosis-Nomogramm.....	180
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die pädiatrische Studie 98.....	183

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Vandetanib	45
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	52
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Pädiatrische Studien mit Vandetanib	62
Abbildung 4-4: Schema zur Dosiseskulation in der pädiatrischen Studie 98	72
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot zur Darstellung des PFS pro Monat.....	78
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot zur Darstellung des PFS pro Monat (Sensitivitätsanalyse).....	79
Abbildung 4-7: Zusammenfassung der besten objektiven Ansprechrate (ORR)	81
Abbildung 4-8: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Verbesserung der Tumorgröße im Vergleich zu Baseline (RECIST Bewertung durch den Prüfarzt). Die gestrichelte Linie stellt einen 30%igen Rückgang in der Summe der LD dar (partielles Ansprechen).....	85
Abbildung 4-9: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Veränderung der CTN-Level im Vergleich zu Baseline	89
Abbildung 4-10: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Veränderung der CEA-Level im Vergleich zu Baseline	91
Abbildung 4-11: Patientenprofile der EKG-Daten – Herzfrequenz (Schläge/Min).....	105
Abbildung 4-12: Patientenprofile der EKG-Daten – QTc-Intervall (ms)	110
Abbildung 4-13: Patientenfluss der pädiatrischen Studie 98 gemäß TREND	181

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGC	Absolute Granulocyte Count (Absolute Granulozytenzahl)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CEA	Carcinoembryonales Antigen (carcinoembryonales Antigen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Toxicity Criteria for Adverse Events (Allgemeine Toxizitätskriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTN	Calcitonin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DBP	Distolic Blood Pressure (diastolischer Blutdruck)
DLT	Dose-limiting toxicity (dosislimitierende Toxizität)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICH	International Council for Harmonisation
KOF	Körperoberfläche (s. auch BSA)

LD	Longest Diameter (längster Durchmesser)
LLT	Lowest Level Term
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endocrine Neoplasia (multiple 11bjective Neoplasie)
MeSH	Medical Subject Headings
MRT	Magnetresonanztomographie
aMTC	Advanced Medullary Thyroid Cancer
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
MTD	Maximum Tolerated Dose (maximal tolerierbare Dosis)
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health
ORR	Overall Response Rate (11bjective Ansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PICOS	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design
PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrischer Prüfplan)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
QTc	QT-Intervall, Herzfrequenz-normiert
QTcF	Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Fridericia
QTcB	Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Bazett
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RET	REarranged during Transfection (Onkogen)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung; nur in den tabellarischen Darstellungen der Ergebnisse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SGOT	Serum-Glutamatoxalacetat-Transaminase

SOC	System Organ Class (MeDRA-Systemorganklassen)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
VEGFR	Vascular endothelial Growth Factor Receptor (vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor)
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Plattform

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

Folgende Fragestellung liegt der vorliegenden Analyse zugrunde:

Hat die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einen Zusatznutzen?

Zielpopulation (Patientenpopulation) bezüglich der Fragestellung sind Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (aMTC, *advanced* MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung haben. Die Patientenpopulation schließt sowohl weibliche als auch männliche Patienten ein.

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA [1] erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen, womit auch eine Übertragung des Zusatznutzens möglich wird. Hierzu werden neben den patientenrelevanten auch die für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte der pädiatrischen Studie 98, die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind, herangezogen. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers sachgerecht und für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar.

Datenquellen

Grundlage für den Evidenztransfer ist die nicht-vergleichende, monozentrische Open-Label-Studie der Phase I/II (Studie 98), die gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans (PIP) bereits bei der Erstzulassung von Vandetanib geplant und genehmigt war. Die positiven Studienergebnisse führten zu einer größeren Änderung des Anwendungsgebietes des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, sodass Vandetanib nun auch für die pädiatrische Patientenpopulation zugelassen ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vandetanib nur solche Studien relevant, die die entsprechend der Zulassung infrage kommende Patientenpopulation einschließen. Diese Patientenpopulation besteht aus Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die Intervention muss Vandetanib sein.

Es werden nur Studien eingeschlossen, die sich auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse) stützen. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter zur Bewertung heranziehen, werden nicht in den Studienpool aufgenommen. Bezüglich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

Die pädiatrische Studie 98 ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Vandetanib in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet einzuschließen ist. Sie stellt somit die einzige und bestverfügbare Evidenz dar. Auf Grundlage der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sind auch keine weiteren Studien in der pädiatrischen Population zu erwarten und auch nicht sinnvoll, „um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“.

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

Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln

Nach Angaben des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der europäischen Kommission werden derzeit mehr als 50 % der Kinder mit Arzneimitteln behandelt, die an Kindern nicht geprüft wurden und für diese Patientenpopulation auch nicht zugelassen sind [2, 3]. Bei Vandetanib handelt es sich um das erste onkologische Kinderarzneimittel, das zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in der pädiatrischen Population zugelassen wurde.

Die Zulassung wird zum einen auf der pädiatrischen, nicht-vergleichenden, monozentrischen, kombinierte Open-Label-Studie der Phase I/II (Studie 98) begründet und zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie 58 (D4200C00058) auf die pädiatrische Population.

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in Bezug auf die fehlenden Therapiemöglichkeiten und dem hohen Risikopotential von *off label* und *unlicensed use* bei Jugendlichen und Kindern wurde die EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 für Kinderarzneimittel verabschiedet. Zweck dieser Verordnung ist es, die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln zu erleichtern und zu gewährleisten, dass diese im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden. Zugleich sollen die über die Verwendung von Arzneimitteln verfügbaren Informationen verbessert werden. Diese Ziele sollten verwirklicht werden, ohne die Gruppe der Jugendlichen und Kinder unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen [4]. Im Rahmen dieser EU-Kinderverordnung ist es seit dem 26. Juli 2008 verpflichtend für jedes neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorzulegen.

Das pädiatrische Prüfkonzept von Vandetanib

Viele pädiatrische Erkrankungen treten relativ selten auf, so auch aMTC, die Erkrankung für deren Behandlung Vandetanib zugelassen ist. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl an Patienten gestaltet sich daher oft sehr schwierig und wird noch zusätzlich erschwert durch die starke Heterogenität der verschiedenen kindlichen Entwicklungsstufen (von Neugeborenen bis zu Jugendlichen). Daher stimmte der Pädiatrieausschuss der EMA am 29. November 2013 einer Änderung des pädiatrischen Prüfplans bzgl. der Patientenzahl von ursprünglich 21 Patienten auf 16 Patienten zu, da es nach Ansicht des Ausschusses illusorisch wäre eine höhere Patientenzahl in die Studie 98 einzuschließen [5].

Zudem befindet sich der kindliche Körper in Wachstums-, Entwicklungs- und Reifephasen und darf nicht unnötigen Therapien und Untersuchungen ausgesetzt werden, damit diese Prozesse nicht irreversibel negativ beeinflusst werden. Darüber hinaus sind Jugendliche und vielmehr noch (junge) Kinder nicht in gleichem Maße wie Erwachsene in der Lage, die mit der Studienteilnahme verbundenen Risiken und Belastungen abzuschätzen und sollten daher vor unnötigen klinischen Studien geschützt werden. Daher ist es das Ziel bei neuen – wie im Fall von Vandetanib – erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen (oder anderen pädiatrischen Teilpopulationen), zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen, „um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden.“ [4]

Im Fall von Vandetanib wurde das zu bewertende Arzneimittel bereits bei Erwachsenen mit aMTC hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Auch wenn es grundsätzlich wünschenswert ist für die Zulassung und Nutzenbewertung gemäß § 35a eine verblindete, randomisierte, kontrollierte, direktvergleichende Studie durchzuführen, so ist es in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet weder ethisch vertretbar noch faktisch durchführbar. Daher prüfte und genehmigte der Pädiatrieausschuss der EMA das vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept (EMEA-000052-PIP01-07-M03) zu der Studie 98 am 03. November 2008 und stimmte einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans (P/0285/2013) am 29. November 2014 zu [6]. Darüber hinaus bewilligte die EMA den Extrapolationsplan für die Übertragung der klinischen Effekte von den Erwachsenen auf die pädiatrische Population aufgrund der identischen Pathophysiologie und forderte weder eine höhere Patientenzahl noch eine randomisierte, kontrollierte Studie [7].

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine monozentrische, offene, nicht-vergleichende Studie der Phase I/II. Sie stellt die bestverfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche mit aMTC dar, die letztendlich zur Zulassung von Vandetanib in der pädiatrischen Patientenpopulation geführt hat. Neben der Studie 98 existieren keine weiteren pädiatrischen Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet und es sind auch keine weiteren Studien zu erwarten, da gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 „weltweit (...)“

unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ sind.

Die Studie wurde in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus entsprechen die Patientencharakteristika (Hautfarbe, Mutationsstatus etc.) ebenfalls der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC.

Somit liegt mit der pädiatrischen Studie 98 die höchste Evidenzstufe für das hier betrachtete Anwendungsgebiet vor. Die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind nach Angaben der EMA geeignet um die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen aus der Studie 58 auf die pädiatrische Population zu übertragen. Folglich sind auch die Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung von Vandetanib in der Erwachsenenindikation auf das hier vorliegende Verfahren zu übertragen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sowie Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Evidenztransfer entsprechend der Anforderungen der EMA

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA [1] erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen. Aufgrund von limitierenden Umständen, wie z. B. geringe Patientenzahl und Seltenheit der Erkrankung, kann vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt

Die folgenden Kriterien basieren auf dem Konzept der Vergleichbarkeit (*similarity*) und bilden den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer:

- 1) Der Wirkmechanismus muss bei Kindern und Erwachsenen identisch sein
- 2) Das Erkrankungsbild bei Kindern darf sich nicht von dem der Erwachsenen unterscheiden
- 3) Die Wirksamkeit und Sicherheit muss von Erwachsenen auf Kinder übertragbar sein

Im Rahmen der größeren Änderung des Anwendungsgebietes aufgrund des pädiatrischen Prüfplans (PIP) von Vandetanib folgte die EMA diesem Evidenztransfer. Dabei wurden die Erkenntnisse aus der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population übertragen und führten am 16.12.2016 zur Zulassung von Vandetanib für die pädiatrische Population.

Der Wirkmechanismus ist identisch

Vandetanib ist die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption für Jugendliche und Kinder mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Dabei wirkt Vandetanib als ein selektiver und hochpotenter Inhibitor von mehreren Rezeptortyrosinkinasen (TKI) mit antitumoralen, antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften.

In Modul 2 ist dargelegt, dass Vandetanib in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet in der pädiatrischen Population den gleichen Wirkmechanismus entfaltet wie bei Erwachsenen. Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnis gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Das Erkrankungsbild unterscheidet sich nicht

Wie in Modul 3 beschrieben ist das fortgeschrittene MTC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine lebensbedrohliche und seltene Erkrankung. Das MTC unterteilt sich noch einmal in die sporadische und die erbliche hereditäre Form, die überwiegend bei Jugendlichen und Kindern auftritt, allerdings unterscheiden sie sich in ihrem Krankheitsbild kaum. Jugendliche und Kinder sind in der Regel von einem aggressiveren Erkrankungsbild und Krankheitsverlauf betroffen, da bei der hereditären Form die ursächliche Mutation bereits von Geburt an in allen C-Zellen vorliegt und sich somit deutlich früher manifestiert als die sporadischen Formen. Zwar sind Kinder aufgrund ihrer körperlichen Konstitution stärker betroffen, jedoch unterscheidet sich das Erkrankungsbild bzw. Krankheitsausprägung nicht. Somit ist das Erkrankungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit

Wie in Abschnitt 4.3.2.4 beschrieben ist das klinische Ausmaß von Vandetanib von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragbar. Die Ergebnisse der Studie 98 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie 58 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Veränderung der Tumorbiomarker (CTN, CEA) deutlich. Das konsistente Sicherheitsprofil wird anhand der dargestellten unerwünschten Ereignissen dargelegt.

Fazit

Damit sind alle Kriterien 1) bis 3) zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder erfüllt.

Somit kann die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers, ob die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem

aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einen Zusatznutzen hat, beantwortet werden.

Da der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erkrankungsbild vergleichbar ist und die Ergebnisse ein vergleichbares klinisches Ausmaß haben, sind folglich auch die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Vandetanib in der Erwachsenenindikation auf die Kinder übertragbar. Aus methodischer Sicht ist keine Begründung für eine Schmälerung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population erkennbar. Das rechtfertigt mindestens einen geringen Zusatznutzen für Vandetanib. Dieses Vorgehen entspricht auch der Intention des Gesetzgebers im aktuellen Gesetzentwurf zu § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Darüber hinaus liegt neben den vergleichbaren Effekten ein deutlich höherer therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen vor aufgrund der massiven Unterversorgung.

Vandetanib ist das erste zugelassene, onkologische Kinderarzneimittel zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Dadurch wird der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit, die derjenigen der Erwachsenen entspricht, zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um ein hochwertiges und qualitativ gleichbleibendes Arzneimittel, das nach den Regeln der GMP (*Good Manufacturing Practice*) hergestellt und überprüft wird. Durch die Zulassung ist eine kontinuierliche Überwachung der unerwünschten Nebenwirkungen und der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanz gesichert. Spezielle Fach- und Gebrauchsinformation sowie Informationsmaterial für Eltern und Betreuer stellen eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels sicher. Diese ganzen Maßnahmen, die erst durch die Durchführung von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Studien sowie durch die eigentliche Zulassung ermöglicht wird, reduzieren das Risikopotential von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit durch die Behandlung von Kindern mit *off label* oder *unlicensed* Medikation.

Aus diesem Grund ergibt sich über den geringen Zusatznutzen hinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen.

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.

Folgende Fragestellung liegt der vorliegenden Analyse zugrunde:

Hat die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einen Zusatznutzen?

Zielpopulation (Patientenpopulation) bezüglich der Fragestellung sind Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung haben. Die Patientenpopulation schließt sowohl weibliche als auch männliche Patienten ein.

Die Intervention ist der Wirkstoff Vandetanib.

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA [1] erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von

Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen. Hierzu werden die patientenrelevanten und für den Evidenztransfer relevanten Endpunkte der pädiatrischen Studie 98, die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind, herangezogen. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers sachgerecht und für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar.

Zur Bewertung werden keine randomisierten Studien herangezogen. Die pädiatrische Studie 98 ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Vandetanib in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet einzuschließen ist. Auf Grundlage der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sind auch keine weiteren Studien in der pädiatrischen Population zu erwarten und auch nicht sinnvoll, „um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“.

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.

4.2.2.1 Grundlagen zur Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib (Caprelsa®)

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen für Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung anhand der monozentrischen, für die pädiatrische Anwendung relevante einarmige Studie IRUSZACT0098 (im weiteren Verlauf nur noch als Studie 98 genannt) gezeigt. Das aggressive und symptomatische medulläre Schilddrüsenkarzinom mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung wird im weiteren Verlauf des Dossiers als aMTC (*advanced MTC*) bezeichnet.

Darüber hinaus wird eine ergänzende systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt, um die vorhandene Evidenz für Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet vollständig abzubilden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Ableitung von Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen von Vandetanib herangezogen werden, orientieren sich an der zuvor definierten Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1. Im vorliegenden Dossier sollen der medizinische Nutzen und der Zusatznutzen primär anhand direkter Evidenz nachgewiesen werden. In der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien müssen folgende Parameter (gemäß PICOS = *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* [8]) berücksichtigt werden:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie (Komparator)
- Endpunkte
- Studientyp/-dauer

Allgemeine Angaben und Einschätzungen zu diesen Parametern in Studien zu krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen in der Therapie des aMTC bei Jugendlichen und Kindern werden im Folgenden dargestellt.

4.2.2.1.1 Patientenpopulation

Diagnosekriterium

In der Regel sollen für die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels Studien zur krankheitsmodifizierenden Therapie mit Patienten mit gesicherter Diagnose eingeschlossen werden. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist assoziiert mit einer Mutation im *REarranged during Transfection*-(RET)-Protoonkogen. Eine Mutation im RET-Protoonkogen kann sich in unterschiedliche Erkrankungsformen, wie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A (MEN2A) und Typ 2B (MEN2B), ausprägen. Für die Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern sollte eine charakteristische Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen vorliegen. Nach Angaben der Fachinformation von Vandetanib sollte bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werde [9]. Somit werden nur Studien mit Patienten, die nachweislich eine medulläre Form des Schilddrüsenkarzinoms haben, berücksichtigt.

Erkrankungsform

Für die Darstellung der Evidenz werden Studien herangezogen, die Jugendliche und Kinder mit einer aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (aMTC) einschließen.

Alter

Es werden nur Studien mit Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 Jahren und älter, d. h. im Alter von 5 und unter 18 Jahren, berücksichtigt. Jüngere Kinder zählen nicht zu dem hier betrachteten Anwendungsgebiet. Auf Empfehlung des Pädiatrieausschuss der EMA sind Kinder unter 5 Jahre mit MTC von dem pädiatrischen Prüfplan (PIP) freigestellt [6].

4.2.2.1.2 Intervention

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib werden nur Studien eingeschlossen, die Vandetanib als Intervention benennen. Studien mit anderen Wirkstoffen oder Kombinationen sind zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet.

4.2.2.1.3 Komparator

Um die vorhandene Evidenz von Vandetanib vollständig abzubilden, wird keine Einschränkung bezüglich des Komparators vorgenommen.

4.2.2.1.4 Endpunkte

In der folgenden Tabelle 4-1 sind die für die Darstellung des Evidenztransfers von Vandetanib in der pädiatrischen Population relevanten Endpunkte dargestellt. Begründungen für die Relevanz und Validität der einzelnen Endpunkte erfolgen im Abschnitt 4.2.5.2.

Tabelle 4-1: Patientenrelevante und für den Evidenztransfer relevante Endpunkte für die Bewertung von Vandetanib in der Therapie des aMTC bei Jugendlichen und Kindern

Endpunktkategorie und Ausprägung	Beispiele für Erhebung/Messinstrument
Mortalität	
Gesamtüberleben (OS)	Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tode jeglicher Ursache
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST
Objektive Ansprechrates (ORR)	Anteil von Patienten mit bestem objektivem Ansprechen nach RECIST
Beste prozentuale Veränderung in der Tumorgröße	Quantifizierbares bildgebendes Verfahren
Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN)	Messung der CEA- und CTN-Levels im Serum.
Veränderung der tumorbedingten Diarrhö	Selbstberichtendes Patiententagebuch
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE-Grad 3 oder höher	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	Gesamtrate von Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Veränderungen der Vitalfunktionen und des Elektrokardiogramms (EKG) im Laufe der Zeit

4.2.2.1.5 Studientyp

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt für Vandetanib auf Grundlage der zulassungsrelevanten pädiatrischen, monozentrischen, offenen, nicht-vergleichende Phase-I/II-Studie (Studie 98). Um den Studienpool vollständig abzubilden, wird auch nach Studien höherer Evidenzstufen mit Vandetanib als Intervention gesucht.

Die Auswahl der Studien beschränkt sich auf solche, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert worden sind. Englisch ist die allgemein anerkannte Sprache der Wissenschaft, sodass davon auszugehen ist, dass relevante medizinische Erkenntnisse und Studien in dieser Sprache publiziert sind. Zusätzlich werden deutsche Quellen eingeschlossen, weil sie für eine aktuelle Bewertung für die GKV in Deutschland möglicherweise relevant sind.

4.2.2.1.6 Studiendauer

Es wird keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

4.2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche nach RCT in Studienregistern werden entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3).

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien mit Vandetanib als Intervention dargestellt (Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für RCT mit Vandetanib als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter (< 18 Jahre)
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Vandetanib
E3	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Beliebig
E4	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität bzw. Gesamtüberleben, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
E5	Studien- und Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), ≥ 2 pädiatrische Patienten Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
E6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> Ohne Einschränkung

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib als Intervention

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Formen des Schilddrüsenkarzinoms (z. B. papilläres, follikuläres) • Erwachsene (≥ 18 Jahre)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Wirkstoffe als Vandetanib
A3	Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend^a
A4	Endpunkte nicht entsprechend E4	<ul style="list-style-type: none"> • Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A5	Studien- und Publikationstyp nicht entsprechend E5	<ul style="list-style-type: none"> • Keine randomisierte kontrollierte Studien • weniger als 2 pädiatrische Patienten • Nur Abstract vorliegend • Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge • Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A6	Art der Information	<ul style="list-style-type: none"> • Bereits identifizierte Publikation ohne neue inhaltliche Informationen (Dublette)
^a Keine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Komparators		

4.2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Unterlagen

Sollten in der systematischen bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregisterrecherche gemäß Vorgaben in den Abschnitten 4.2.2.1 und 4.2.2.2 keine RCT für einen direkten Vergleich zur Bewertung von Vandetanib identifiziert werden, wird die Suche im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib Jugendliche und Kinder mit aMTC im Alter von 5 Jahren und älter ohne Einschränkung des Studientyps ausgeweitet. Das Ziel ist es, die bestverfügbare Evidenz im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib zu finden und die Bewertung des Zusatznutzens darzustellen.

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Vandetanib als Intervention dargestellt (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5).

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Vandetanib als Intervention

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter (< 18 Jahre)
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Vandetanib
E3	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> Patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel Mortalität bzw. Gesamtüberleben, klinisches Ansprechen, unerwünschte Ereignisse
E4	Studien- und Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> Interventionsstudie eines beliebigen Studientyps mit ≥ 2 pädiatrischen Patienten Volltextpublikation oder Studienbericht Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache
E5	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> Ohne Einschränkung

Tabelle 4-5: Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Vandetanib als Intervention

Ausschlusskriterien		
A1	Patientenpopulation nicht entsprechend E1	<ul style="list-style-type: none"> Andere Formen des Schilddrüsenkarzinoms (z. B. papilläres, follikuläres) Erwachsene (≥ 18 Jahre)
A2	Intervention nicht entsprechend E2	<ul style="list-style-type: none"> Andere Wirkstoffe als Vandetanib
A3	Endpunkte nicht entsprechend E3	<ul style="list-style-type: none"> Studien mit ausschließlich Surrogat-Parametern
A4	Studien- und Publikationstyp nicht entsprechend E4	<ul style="list-style-type: none"> Case Reports mit nur einem Patient Nur Abstract vorliegend Review-Artikel, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Konferenzabstracts, Poster, Studienregistereinträge Publikation nur in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch
A5	Art der Information	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzliche Publikation einer eingeschlossenen Studie ohne relevante Zusatzinformation (Dublette)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 18.11.2016 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A detailliert beschrieben und dokumentiert. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib in Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) verwendet. Es werden keine Jahreseinschränkungen vorgenommen.

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 Unternehmen 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.

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wird auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wird zum einen in den oben angeführten Studienregistern *clinicaltrials.gov* und *WHO International Clinical Trials Registry Plattform* (WHO ICTRP) durchgeführt. Ergänzend hierzu wird auch in den Studienregistern *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* eine Recherche durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde vom 21.11. – 01.12.2016 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

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 Literaturrecherche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zunächst werden die Titel und Abstracts der gefundenen Treffer gesichtet und anhand der vordefinierten in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Kriterien selektiert. Im Weiteren werden die verbleibenden Studien im Volltext betrachtet, tabellarisch aufgelistet und entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Abweichende Beurteilungen werden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen, oder Hinzuziehen einer dritten unabhängigen Person, geklärt und entsprechend dokumentiert.

Die Ergebnisse der Studienselektion aus der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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.

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellte pädiatrische Studie 98 wird hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet und zwar anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Bei der Studie 98 handelt es sich um eine nicht-vergleichende, monozentrische Open-Label-Studie der Phase I/II, so dass die Darstellung dieser Studie in Anhang 4-E anhand des TREND-Statements (Items 2 bis 13) erfolgt. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wird ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3.2 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Dort wird auf Vorgaben der EMA zum pädiatrischen Prüfplan (PIP) eingegangen.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials werden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und unter Anhang 4-E entsprechend der Vorgaben bewertet und dokumentiert.

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

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es erlaubt, Erkenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder zu übertragen, womit auch eine Übertragung des Zusatznutzens möglich wird. Grundlage für den Evidenztransfer ist die nicht-vergleichenden, monozentrischen Open-Label-Studie der Phase I/II (Studie 98), die gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans (PIP) bereits bei der Erstzulassung von Vandetanib geplant und genehmigt war. Die positiven Studienergebnisse führten zu einer größeren Änderung des Anwendungsgebietes, sodass Vandetanib nun auch für die pädiatrische Patientenpopulation zugelassen ist.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen pädiatrischen Studie 98 werden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in der Studie eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben.

Die pädiatrische Studie 98 schließt Patienten im Alter 5 bis 18 Jahren mit hereditärem (MEN2A oder MEN2B) aMTC ein, das inoperabel, rezidiert oder metastasiert ist. Die Erkrankung muss der Definition gemäß RECIST⁴-Kriterien entsprechen. Es gibt keine Einschränkungen bzgl. der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts.

Patientenrelevante und für den Evidenztransfer relevante Endpunkte

Für die Bewertung von Vandetanib werden Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit untersucht (Tabelle 4-6). Da die Herleitung des Zusatznutzens für die pädiatrische Population auf einem Evidenztransfer beruht, werden neben den aus Sicht des G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten auch diejenigen berichtet, die eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Erwachsenen und Kindern gewährleisten. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers sachgerecht und für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar.

Tabelle 4-6: Übersicht aller erhobener Endpunkte für Jugendliche und Kinder mit aMTC aus der Studie 98

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunkts
Mortalität	– Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	– Progressionsfreies Überleben (PFS) – Objektive Ansprechrate (ORR) – Veränderung der tumorbedingten Diarrhö – Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) – Beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße
Sicherheit	– Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden wird die Relevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert.

⁴ Mindestens 1 Läsion, die genau in mindestens 1 Dimension mit einem längsten Durchmesser (LD) von ≥ 20 mm unter Verwendung herkömmlicher Techniken oder ≥ 10 mm mit Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie hat.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der pädiatrischen Studie 98 wird die Mortalität sowohl im Rahmen der Sicherheit (Anzahl der Todesfälle während der Studie) als auch als eigener patientenrelevanter Endpunkt dokumentiert. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [10].

Aufgrund der eindeutigen Definition, der Belastbarkeit des gemessenen Ergebnisses sowie der Tatsache, dass bereits implizit eine Risiko/Nutzen-Abwägung enthalten ist, wurde und wird das Gesamtüberleben in vielen Bereichen der Onkologie als zuverlässigster Endpunkt eingeordnet [11]. Eine Abbildung des Gesamtüberlebens ist in Studien zu onkologischen Interventionen jedoch oft kein geeigneter Parameter, da der Einfluss nachfolgender Therapien nicht bestimmt und so der individuelle Beitrag der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas der Patienten auf die Überlebenszeit nicht quantifiziert werden kann [12]. Zudem müsste für eine aussagekräftige Erhebung des Gesamtüberlebens ein weitaus längerer Beobachtungszeitraum als für das progressionsfreie Überleben (PFS) überwacht werden; dies gilt insbesondere für die Zielpopulation von Vandetanib, eine onkologische Population von Jugendlichen und Kindern, die trotz des aggressiven Verlaufs der Erkrankung eine vergleichsweise lange Überlebensdauer hat [13-15].

Die Gesamtüberlebensrate (OS) wird in der pädiatrischen Studie 98 als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts ist keiner der pädiatrischen Patienten unter der Behandlung von Vandetanib verstorben.

Ein Grund, warum das Gesamtüberleben für viele onkologische Studien nicht als primärer Endpunkt geeignet ist, ist die Tatsache, dass zum Nachweis von Überlebensvorteilen meist Studien mit weitaus umfangreicheren Patientenzahlen notwendig sind [16]. Eine höhere Patientenzahl ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei Jugendlichen und Kindern nicht möglich. Dies wurde am 29. November 2013 durch eine Anpassung des pädiatrischen Prüfplans bzgl. der Patientenzahl von ursprünglich 22 auf 16 Patienten von der EMA bestätigt [6].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der onkologischen Therapie stellt ein Herauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und der damit verbundenen Symptomatik eines der wichtigsten Therapieziele dar, insbesondere bei einem relativ langen Gesamtüberleben [16-18]. Das gilt insbesondere für Jugendliche und Kinder in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet. Innerhalb des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS. Allerdings ist der Endpunkt PFS darzustellen, denn er zählt als Funktion der Wachstumsrate des Tumors und der Wirksamkeit des untersuchten Präparates zu den aussagekräftigsten Endpunkten [19], um die Effektivität einer eingesetzten Behandlung während des

beobachteten Therapiezeitraums zu bewerten. Die Bewertung seines Ausmaßes ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Übertragung der klinischen Wirksamkeit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder. Um einen transparenten Evidenztransfer in Abschnitt 4.3.2.3.3 und Abschnitt 4.4 zu gewährleisten, ist es notwendig ihn im vorliegenden Dossier darzustellen.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die objektive Ansprechrate (ORR) stellt bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der metastasierten Situation als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und die Beobachtung des Ansprechens der Therapie sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar. Der G-BA wertet die objektive Ansprechrate (ORR) nicht als direkt patientenrelevanten Endpunkt, weil es sich hierbei um ein bildgebendes Verfahren handelt. Im vorliegenden Dossier ist er aber darzustellen, denn die Bewertung seines Ausmaßes gilt als unabdingbare Voraussetzung für die Übertragung der klinischen Wirksamkeit von Vandetanib von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population. Deshalb gilt ORR in der pädiatrischen Studie 98 als hypothesengenerierend und ist primärer Endpunkt der Studie. Sein klinisches Ausmaß ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Übertragung der klinischen Wirksamkeit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder. Um einen transparenten Evidenztransfer in Abschnitt 4.3.2.3.3 und Abschnitt 4.4 zu gewährleisten, ist es notwendig ihn im vorliegenden Dossier darzustellen.

Für die Messung des Tumoransprechens werden bildgebende Verfahren (CT/MRT) verwendet und gemäß der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien bewertet, um die Veränderungen der Tumorgöße im zeitlichen Verlauf darzustellen. Die ORR misst dabei die Verringerung der Tumorlast und umfasst sowohl vollständiges (CR) als auch partielles Ansprechen (PR), allerdings nicht den Stillstand der Erkrankung [11, 13, 20] und ist damit ein Parameter für reduzierte Morbidität.

Veränderung der tumorbedingten Diarrhö

Neuroendokrine Tumore, darunter auch aMTC, und deren Metastasen produzieren hormonell wirksame Faktoren und können bei den betroffenen pädiatrischen Patienten schwere, teilweise auch mit Schmerzen assoziierte, Durchfälle verursachen, die immer behandlungsbedürftig sind. In der Regel deuten diese Durchfälle auf eine Progression der Erkrankung hin und stellen sowohl durch die Symptome an sich als auch durch den Hinweis einer Krankheitsprogression eine Patientenrelevanz dar [21, 22].

Veränderung der Tumormarker (CEA, CTN)

Die Zellen des MTC sezernieren Carcinoembryonalem Antigen (CEA), Calcitonin (CTN) und verschiedene biogene Amine. Hohe Blutkonzentrationen an CTN gehen mit Durchfall und *Flush-Syndrom* einher [23]. Die Durchfälle können bei Patienten, insbesondere bei Jugendlichen und Kindern, mit CTN-Konzentrationen über 30.000 pg/ml besonders schwerwiegende Ausmaße annehmen, schwer therapierbar sein und regelmäßige ärztliche

Intervention erfordern. Die Messung des CTN-Levels wird in der klinischen Praxis routinemäßig zur Verfolgung der Krankheitsprogression angewandt, da dieser Parameter direkt mit der Belastung des Organismus durch den Tumor verknüpft ist. Auch CEA ist für diesen Tumor ein geeigneter Marker; erhöhte Plasmakonzentrationen dieses Parameters deuten auf fortschreitende Erkrankung und die Bildung von Metastasen hin [24-26]. Die prognostische Bedeutung sowohl des CEA- als auch des CTN-Levels hinsichtlich Krankheitsprogression wurde in mehreren Untersuchungen aufgezeigt [27, 28]; entsprechend wird die Bedeutung einer kontinuierlichen Beobachtung der Serumlevel dieser Faktoren in den aktuellen Behandlungsleitlinien herausgestellt [26, 29].

Der G-BA wertet die Veränderung der Tumorbiomarkerlevel von CEA und CTN nicht als direkt patientenrelevanten Endpunkt, weil es sich hierbei lediglich um Laborparameter handelt. Im vorliegenden Dossier ist er aber darzustellen, denn die Bewertung seines Ausmaßes ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Übertragung der klinischen Wirksamkeit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder. Um einen transparenten Evidenztransfer in Abschnitt 4.3.2.3.3 und Abschnitt 4.4 zu gewährleisten, ist es notwendig ihn im vorliegenden Dossier darzustellen.

Beste prozentuale Veränderung in der TumorgroÙe

Viele Kinder, die Indexfälle sind, haben zum Zeitpunkt der Diagnose des MTC bereits eine metastasierte Erkrankung. Die frühzeitige chirurgische Entfernung der Schilddrüse ist bei Jugendlichen und Kindern die erste Therapie der Wahl und die einzige Chance auf Heilung und Vermeidung von Metastasierung. Das Risiko von lokoregionären und Fernmetastasen steigt mit der TumorgroÙe [30]. Eine Veränderung der TumorgroÙe beschreibt auch die Progression der Erkrankung oder im besten Fall das Ansprechen einer Therapie. Des Weiteren erhöhen sich mit zunehmender TumorgroÙe auch die auftretenden Symptome wie z. B. Druck auf die Speise- bzw. Luftröhre, was zu Schluckbeschwerden beim Essen, Heiserkeit und zu Atemnot führen kann [31].

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels von großer Bedeutung. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse soll die Konsistenz des Sicherheitsprofils zwischen der pädiatrischen Population und der Erwachsenenpopulation beschreiben.

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 Effekten⁵ 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 verwendet⁶ 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 Heterogenität⁷ 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.

Es kommen keine Meta-Analysen in Betracht, da nur eine pädiatrische, nicht-vergleichende, monozentrische Open-Label-Studie der Phase I/II (Studie 98) für die Bewertung von Vandetanib in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet vorliegt.

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Studie 98 wird eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) durchgeführt, um die Auswirkungen von Protokollverstößen auf die Ergebnisse bzgl. des Ansprechens von Vandetanib zu zeigen. Das Ergebnis der durchgeführten Sensitivitätsanalyse ist in der Ergebnisdarstellung des entsprechenden Endpunktes unter Abschnitt 4.3.2.3.3 abgebildet.

Da es sich bei den Protokollverstößen um eine endpunktspezifische Protokollverletzung handelt, werden keine weiteren Sensitivitätsanalysen für die Bewertung von Vandetanib in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung der pädiatrischen Studie 98 sind *a priori* keine Subgruppenanalysen vorgesehen, denn die Studie wurde nach Angaben der EMA im Einklang mit der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 als kombinierte Phase I/II geplant, mit dem Ziel, so wenige Kinder wie möglich einer klinischen Prüfung auszusetzen. In dem vorliegenden Dossier werden keine zusätzlichen Subgruppen post-hoc berechnet.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden für die vorliegende Nutzenbewertung im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht nur methodisch sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Vandetanib geschlechts- oder altersspezifisch ist.
- Darüber hinaus liegt das Alter der Patienten im Mittel bei 14,2 Jahren. In den einzelnen Kohorten, entsprechend des Leitfadens *International Council for Harmonisation (ICH) E11* für pädiatrische Populationen der EMA [32], sind die Patientenzahlen für eine Subgruppenanalyse zu gering bzw. entsprechen fast der Studienpopulation (2 – 11 Jahre: 1 Patient, 12 – 18 Jahre: 15 Patienten).
- Alle Patienten weisen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (inoperables, rezidiertes oder metastasiertes MTC), sodass keine weitere valide Einteilung nach Krankheitsschwere in dieser Indikation vorgenommen werden kann.

- Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine monozentrische Studie, sodass sich eine Subgruppenanalyse nach Zentrums- und Ländereffekten erübrigt.

Für die Bewertung von Vandetanib werden aus diesen Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

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 möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, 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 ist¹².

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

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

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

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

Da im vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nur die einarmige, monozentrische, offene, nicht-vergleichende Phase-I/II-Studie (Studie 98) vorliegt, kann kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

¹³ 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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Es liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor. Die Informationen in der Tabelle 4-7 bilden den Studienstatus zum 18.11.2016 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor. Die Informationen in der Tabelle 4-8 bilden den Studienstatus zum 18.11.2016 ab.

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.

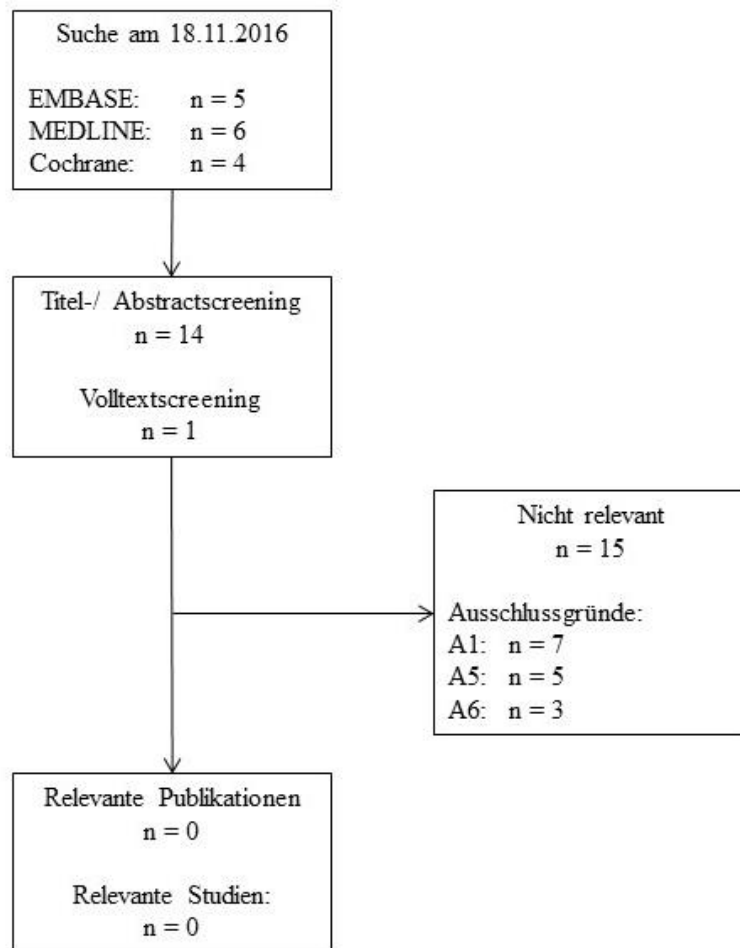


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Vandetanib

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 18.11.2016 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Unter den Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist keine relevante Publikation oder RCT für die Bewertung von Vandetanib in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet vorhanden.

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 4-7) 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 4-9: 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)
-	-	-	-	-

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 4-9 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 Suche in Studienregistern ergibt keine RCT in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib. Die Informationen in der Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus zum 18.11.2016 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: 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])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (n)						
-	-	-	-	-	-	-
<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 Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor. Die Informationen in der Tabelle 4-10 bilden den Studienstatus zum 18.11.2016 ab.

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 4-11: 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
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

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.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib 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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

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.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

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.

Entfällt. In dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet liegen keine RCT mit Vandetanib vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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:

Tabelle 4-20: 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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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

Tabelle 4-23: 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)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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.**

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

4.3.2.2 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 4-24: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunktheber	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.

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

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.

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

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.***

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Da in den vorherigen Abschnitten keine Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib identifiziert wurden, werden nachfolgend Studien benannt, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt war oder ist. Die Darstellung beschränkt sich auf die Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des pädiatrischen Anwendungsgebietes aMTC bei Jugendlichen und Kindern liegen. Studien, die bereits im Abschnitt 4.2.3.1 beschrieben sind, werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapie arme
IRUSZACT0098 (Studie 98)	ja ^a	nein ^b	laufend ^c	Bis zur Krankheitspro- gression ^d	Vandetanib
<p>a: Relevante Zulassungsstudie im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) 1901/2006</p> <p>b: Die Forschungen wurden zum Teil durch das <i>Intramural Research Program</i> des <i>National Institute of Health</i> (NIH), <i>National Cancer Institute</i> (NCI) und <i>Center for Cancer Research</i> (CCR) unterstützt. Die klinische Studie wurde von einem Prüfarzt initiiert und durchgeführt. Vandetanib wurde damals im Rahmen der Studie im Einvernehmen mit dem CCR und NCI von AstraZeneca Pharmaceuticals LP zur Verfügung gestellt.</p> <p>c: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, aber es werden keine weiteren Patienten rekrutiert.</p> <p>d: Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-27 bilden den Studienstatus zum 18.11.2016 ab und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Die in der Tabelle 4-27 genannte pädiatrische Studie 98 wird für die Bewertung von Vandetanib herangezogen.

4.3.2.3.1.2 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.

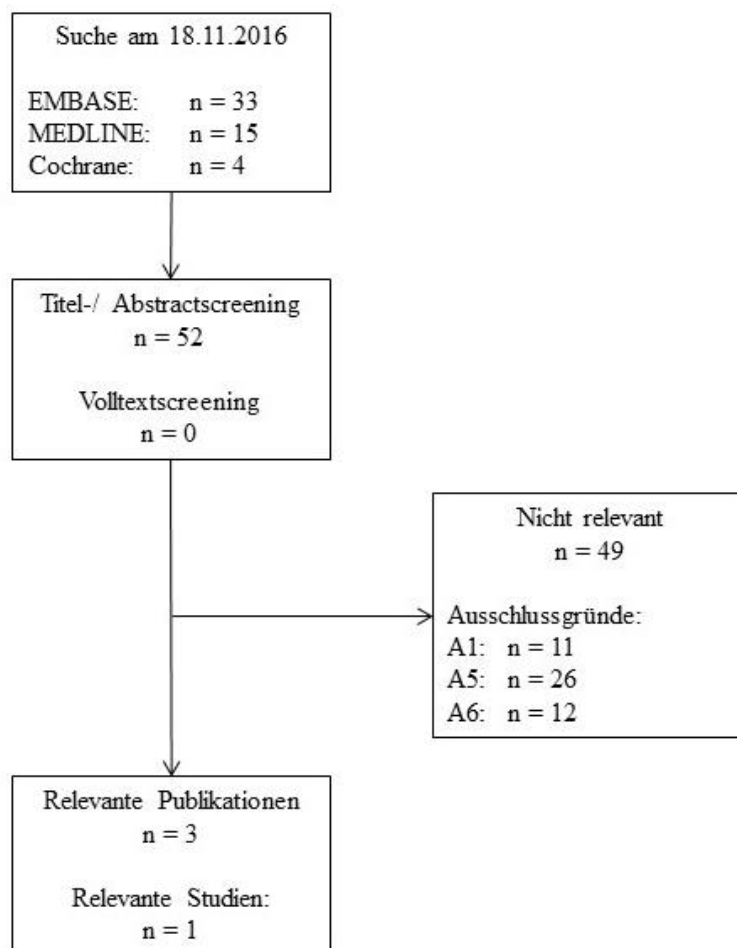


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane zur Darstellung weiterer Untersuchungen – Pädiatrische Studien mit Vandetanib

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 18.11.2016 durchgeführt und liegen somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

Unter den Treffern der systematischen bibliographischen Literaturrecherche zur Darstellung weiterer Untersuchungen liegt neben der Studie 98 keine weitere pädiatrische Studie für die Bewertung von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC vor. Die pädiatrische Studie 98 wird in den folgenden Abschnitten des hier vorgelegten Dossiers dargestellt und für die Bewertung von Vandetanib in dem betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet herangezogen.

4.3.2.3.1.3 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 4-7) 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 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen 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)
Studie 98	Clinicaltrials.gov NCT00514046 [33] EU Clinical Trials Registry EudraCT 2011-004934-32 [34]	ja	ja [35-37]	laufend ^b
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, aber es werden keine weiteren Patienten rekrutiert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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 Informationen in der Tabelle 4-29 bilden den Studienstatus zum 01.12.2016 ab.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierende Pool pädiatrischer Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib dargestellt. Darüber hinaus ist genannt, ob Vandetanib in diesen Studien im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht.

Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen 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])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (n)						
-	-	-	-	-	-	-
nicht kontrolliert, einarmig						
Studie 98	ja	ja ^d	nein ^d	ja [38]	ja [33, 34]	ja [35-37]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die Forschungen wurden zum Teil durch das <i>Intramural Research Program</i> des <i>National Institute of Health</i> (NIH), <i>National Cancer Institute</i> (NCI) und <i>Center for Cancer Research</i> (CCR) unterstützt. Die klinische Studie wurde von einem Prüfarzt initiiert und durchgeführt. Vandetanib wurde damals im Rahmen der Studie im Einvernehmen mit dem CCR und NCI von AstraZeneca Pharmaceuticals LP zur Verfügung gestellt.</p>						

Der resultierende Studienpool zeigt, dass neben der Studie 98 bisher weder vergleichende noch einarmige Studien in dem hier vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebiet existieren. Mit der Studie 98 wird erstmalig Evidenz unter klinischen Studienbedingungen für die Behandlung bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC vorgelegt. Dem kommt eine besondere Bedeutung zu, da Jugendliche und Kinder mit dieser Erkrankung bisher *off label* mit nicht speziell an Kindern geprüften Arzneimitteln behandelt wurden. Es sind neben der

pädiatrischen Studie 98 keine weiteren Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet zu erwarten, da gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 „weltweit (...) unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ sind.

Darüber hinaus handelt es sich beim aMTC um eine äußerst seltene Erkrankung (*orphan disease*) bei Jugendlichen und Kindern. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der äußerst geringen Patientenzahl, hat die EMA in Anbetracht der Machbarkeit (*feasibility*) Patienten unter 5 Jahren vom pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) befreit [6].

Die Informationen in der Tabelle 4-30 bilden den Studienstatus zum 01.12.2016 ab.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 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 Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 98	Open-Label Studiendesign, einarmig	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren • Hereditäres (MEN2A oder MEN2B) MTC, das inoperabel, rezidiert oder metastasiert war. • Erkrankung gemäß der Definition in RECIST^a • Patienten, die in der Lage sind eine der oralen Formulierungen von Vandetanib einzunehmen. • Patienten mit einem Lansky (für Patienten mit einem Alter von 10 Jahren 	Vandetanib (n = 16)	Die Patienten erhielten Vandetanib kontinuierlich für Zyklen von 28 aufeinander folgenden Tagen beginnend mit dem ersten Tag der Behandlung (Tag 1). Es gab keine Begrenzung der Therapiedauer. ¹⁴	Es handelt sich um eine monozentrische Studie, die in den USA (Bethesda, Maryland 20892) vom National Cancer Institute (NCI) durchgeführt wurde. Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben und der Stichtag für den Datenschnitt war der 17. Juli 2011.	<p><u>Primärer Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechen (Tumorgröße, Tumorbiomarker CTN und CEA, tumorbedingte Diarrhö) 2. Sicherheit und Toleranz 3. Pharmakokinetik im stationären Zustand (Ende Zyklus 2) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) 2. Expression von RET, EGFR, VEGFR und Somastatin-Rezeptor 3. Bewertung der Genexpression durch Microarray vor und

¹⁴ Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung bis zur Krankheitsprogression, nicht auf die gesamte Dauer der Studie.

	<p>oder jünger) oder Karnofsky (für Patienten älter als 10 Jahre) Performance- Score > 50</p>	<p>während der Behandlung mit Vandetanib</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Zu- oder Abnahme von DNA-Sequenzen im Tumorgewebe 5. RET-Gen- Mutationsanalyse in Tumorzellen und peripheren mononukleären Blutzellen vor der Behandlung und im Tumor zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Vandetanib 6. Etablierung einer pädiatrischen MTC- Zelllinie
<p>a: Mindestens 1 Läsion, die genau in mindestens 1 Dimension mit einem längsten Durchmesser (LD) von ≥ 20 mm unter Verwendung herkömmlicher Techniken oder ≥ 10 mm mit Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie hat.</p>		

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vandetanib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>																																								
Studie 98	<p>Verabreichung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1x täglich oral als Tablette (50 mg und 100 mg Tabletten) oder als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml Lösung) – Bei Bedarf Verabreichung der oralen Lösung durch eine Magensonde oder Gastrostomie – Bei Bedarf konnten Tabletten und Lösung kombiniert werden, um eine genauere Dosierung zu verabreichen <p>Die Dosis von Vandetanib wurde aus der Körperoberfläche (BSA) des Patienten unter Verwendung eines Dosierungs-Nomogramms (s. folgende Tabelle) ermittelt. Die BSA wurde vor jedem Behandlungszyklus berechnet und die Dosis, falls notwendig, basierend auf dem Nomogramm eingestellt.</p> <p>Vandetanib Dosis-Nomogramm</p> <table border="1" data-bbox="300 1055 1145 1406"> <thead> <tr> <th colspan="8" data-bbox="311 1061 1134 1144">Dosierung (mg/m²)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="311 1151 403 1178">100</td> <td data-bbox="408 1151 507 1211">BSA (m²)</td> <td data-bbox="512 1151 611 1211">0,50 – 0,62</td> <td data-bbox="616 1151 715 1211">0,63 – 0,87</td> <td data-bbox="719 1151 818 1211">0,88 – 1,12</td> <td data-bbox="823 1151 922 1211">1,13 – 1,37</td> <td data-bbox="927 1151 1026 1211">1,38 – 1,75</td> <td data-bbox="1031 1151 1129 1211">> 1,75</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="408 1218 507 1279">Dosis (mg)</td> <td data-bbox="512 1218 611 1279">50</td> <td data-bbox="616 1218 715 1279">75</td> <td data-bbox="719 1218 818 1279">100</td> <td data-bbox="823 1218 922 1279">125</td> <td data-bbox="927 1218 1026 1279">150</td> <td data-bbox="1031 1218 1129 1279">200</td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1285 403 1312">150</td> <td data-bbox="408 1285 507 1346">BSA (m²)</td> <td data-bbox="512 1285 611 1346">0,50 – 0,75</td> <td data-bbox="616 1285 715 1346">0,76 – 0,91</td> <td data-bbox="719 1285 818 1346">0,92 – 1,16</td> <td data-bbox="823 1285 922 1346">1,17 – 1,50</td> <td data-bbox="927 1285 1026 1346">1,51 – 1,83</td> <td data-bbox="1031 1285 1129 1346">> 1,83</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="408 1352 507 1413">Dosis (mg)</td> <td data-bbox="512 1352 611 1413">100</td> <td data-bbox="616 1352 715 1413">125</td> <td data-bbox="719 1352 818 1413">150</td> <td data-bbox="823 1352 922 1413">200</td> <td data-bbox="927 1352 1026 1413">250</td> <td data-bbox="1031 1352 1129 1413">300</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="311 1420 1134 1509">Anmerkung: Vandetanib wurde als 10 mg/ml orale Lösung, 50 mg und 100 mg Tabletten ausgegeben. Eine Kombination von Tabletten und oraler Lösung konnte verwendet werden. Zum Beispiel, eine Dosis von 75 mg konnte eine 50 mg Tablette plus 2,5 ml orale Lösung sein.</p> <p data-bbox="311 1516 738 1547">BSA: Körperoberfläche (engl. body surface area)</p>	Dosierung (mg/m ²)								100	BSA (m ²)	0,50 – 0,62	0,63 – 0,87	0,88 – 1,12	1,13 – 1,37	1,38 – 1,75	> 1,75		Dosis (mg)	50	75	100	125	150	200	150	BSA (m ²)	0,50 – 0,75	0,76 – 0,91	0,92 – 1,16	1,17 – 1,50	1,51 – 1,83	> 1,83		Dosis (mg)	100	125	150	200	250	300	<p>Enalapril</p> <p>Während der Studie wurde für die Handhabung von Vandetanib-bedingter Hypertonie Enalapril verwendet.</p>
Dosierung (mg/m ²)																																										
100	BSA (m ²)	0,50 – 0,62	0,63 – 0,87	0,88 – 1,12	1,13 – 1,37	1,38 – 1,75	> 1,75																																			
	Dosis (mg)	50	75	100	125	150	200																																			
150	BSA (m ²)	0,50 – 0,75	0,76 – 0,91	0,92 – 1,16	1,17 – 1,50	1,51 – 1,83	> 1,83																																			
	Dosis (mg)	100	125	150	200	250	300																																			

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter in Jahre	Geschlecht w/m (%)	Ethnie n (%)	Größe in cm	Gewicht in kg	BMI in kg/m ²	Mutations- status n (%)
		MW (SD) [Range]			MW (SD) [Range]	MW (SD) [Range]		
Studie 98	16	14,2 (2,6) [9 – 17]	8/8 (50)	Weiß ^a : 15 (93,8) Schwarz oder afroamerika- nisch: 1 (6,3)	157,7 (15,3) [131 – 190]	42,1 (17,8) [20 – 89]	16,3 (4,1) [11 – 25]	M918T: 15 (93,8)

a: Vier der 15 (26,7 %) weißen Patienten waren Hispanoamerikaner (Hispanics).
BMI: Body Mass Index, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

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.

Die pädiatrische Studie 98 ist die einzige Studie, die gemäß der Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Vandetanib zur Behandlung bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahre und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einzuschließen ist. Auf Grundlage der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sind auch keine weiteren Studien in der pädiatrischen Population zu erwarten und auch nicht sinnvoll, „um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“.

Des Weiteren ist die Erkrankung, insbesondere bei Jugendlichen und Kindern so selten (*orphan disease*), dass der Pädiatrieausschuss der EMA am 29. November 2013 einer Änderung des pädiatrischen Prüfplans bzgl. der Patientenzahl von ursprünglich 22 Patienten auf 16 Patienten zugestimmt hat, da es nach Ansicht des Ausschusses illusorisch wäre eine höhere Patientenzahl in die Studie 98 einzuschließen [5]. Insgesamt stellt die pädiatrische Studie 98 die bestverfügbare Evidenz für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter dar. Sie hat letztendlich zur Zulassung von Vandetanib in der pädiatrischen Patientenpopulation geführt.

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine nicht-vergleichende, monozentrische, kombinierte Open-Label-Studie der Phase I/II, die die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Pharmakokinetik von Vandetanib im stationären Bereich bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC untersucht. Das Ziel dieser Studie ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib

anhand klinisch relevanter Endpunkte zu untersuchen, um bei vorliegenden aussagekräftigen Ergebnissen, diese von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen gemessene ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % vereinbar ist. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist durch das Ansprechen von 7 der 16 Patienten, also insgesamt 43,8 %, belegt. Somit ist die ORR von Kindern und Jugendlichen mit aMTC vergleichbar zu der ORR der erwachsenen Patientenpopulation.

In der pädiatrischen Studie 98 sind 16 Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen und erhalten eine Behandlung mit Vandetanib. Das mittlere Alter beträgt 14,2 Jahre [Min: 9; Max: 17] und die Geschlechterverteilung ist innerhalb der Studie ausgeglichen (je 50 %). Insgesamt sind 93 % der Patienten weißer Hautfarbe, wobei 4 Patienten (26,7 %) Hispanoamerikaner (Hispanics) sind. Von den 16 pädiatrischen Patienten weisen 15 (93,8 %) eine Mutation im RET-Protoonkogen M918T im Exon 18 auf.

Alle pädiatrischen Patienten haben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits einen chirurgischen Eingriff in Bezug auf ihre onkologische Erkrankung erhalten. Bei den meisten Jugendlichen und Kindern (13 Patienten [81,3%]) ist eine teilweise oder vollständige Thyreoidektomie (Entfernung der Schilddrüse) vor Studieneinschluss vorgenommen worden. Der zweithäufigste chirurgische Eingriff ist am Hals (10 Patienten [62,5%]). Des Weiteren sind Eingriffe im Bereich der zervikalen Lymphknoten (3 Patienten [18,8%]), der Leber (2 Patienten [12,5 %]) und im Hals- bzw. Brustbereich (2 Patienten [12,5%]) durchgeführt worden.

In der Studie 98 ist Vandetanib sowohl als orale Tablette (50 mg und 100 mg Tabletten) als auch als orale Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml Lösung) vorgesehen und wird einmal täglich oral verabreicht. Bei Bedarf kann die orale Lösung auch über eine Magensonde oder Gastrotomie verabreicht werden. Die Tabletten und die Lösung können je nach Bedarf zum Einnehmen kombiniert werden, um eine genauere Dosierung zu erreichen.

Die Patienten erhalten Vandetanib kontinuierlich für mehrere Zyklen aus 28 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Dosis von Vandetanib wird aus der Körperoberfläche (BSA) der pädiatrischen Patienten unter Verwendung eines Dosis-Nomogramms ermittelt (s. Tabelle 4-34). Die Körperoberfläche wird vor jedem Behandlungszyklus berechnet und die Dosis, falls notwendig, basierend auf dem Nomogramm eingestellt und ambulant verabreicht. Die Jugendlichen und Kinder erhalten ihre zugewiesene Dosis Vandetanib einmal täglich zur gleichen Tageszeit. Wenn nötig, kann eine Dosierungsabfolge an jedem zweiten Tag vorgenommen werden, um die Dosis für diejenigen pädiatrischen Patienten zu reduzieren, die

eine Dosisreduktion erreichen sollen. Die Behandlungsdauer in der Studie ist nicht fix begrenzt und endet entweder aufgrund einer Krankheitsprogression oder zum Zeitpunkt des festgelegten Datenschnitts.

Tabelle 4-34: Vandetanib Dosis-Nomogramm

Dosierung (mg/m ²)							
100	BSA (m ²)	0,50 – 0,62	0,63 – 0,87	0,88 – 1,12	1,13 – 1,37	1,38 – 1,75	> 1,75
	Dosis (mg)	50	75	100	125	150	200
150	BSA (m ²)	0,50 – 0,75	0,76 – 0,91	0,92 – 1,16	1,17 – 1,50	1,51 – 1,83	> 1,83
	Dosis (mg)	100	125	150	200	250	300
Anmerkung: Vandetanib wurde als 10 mg/ml orale Lösung, 50 mg und 100 mg Tabletten ausgegeben. Eine Kombination von Tabletten und oraler Lösung konnte verwendet werden. Zum Beispiel, eine Dosis von 75 mg konnte eine 50 mg Tablette plus 2,5 ml orale Lösung sein. BSA: <i>Body Surface Area</i> (Körperoberfläche)							

Während der Studiendauer führen die Kinder bzw. Jugendlichen oder ihre Eltern ein Patiententagebuch zur Dokumentation über die Einnahme jeder Dosis, der Begleitmedikation und jeder Nebenwirkung.

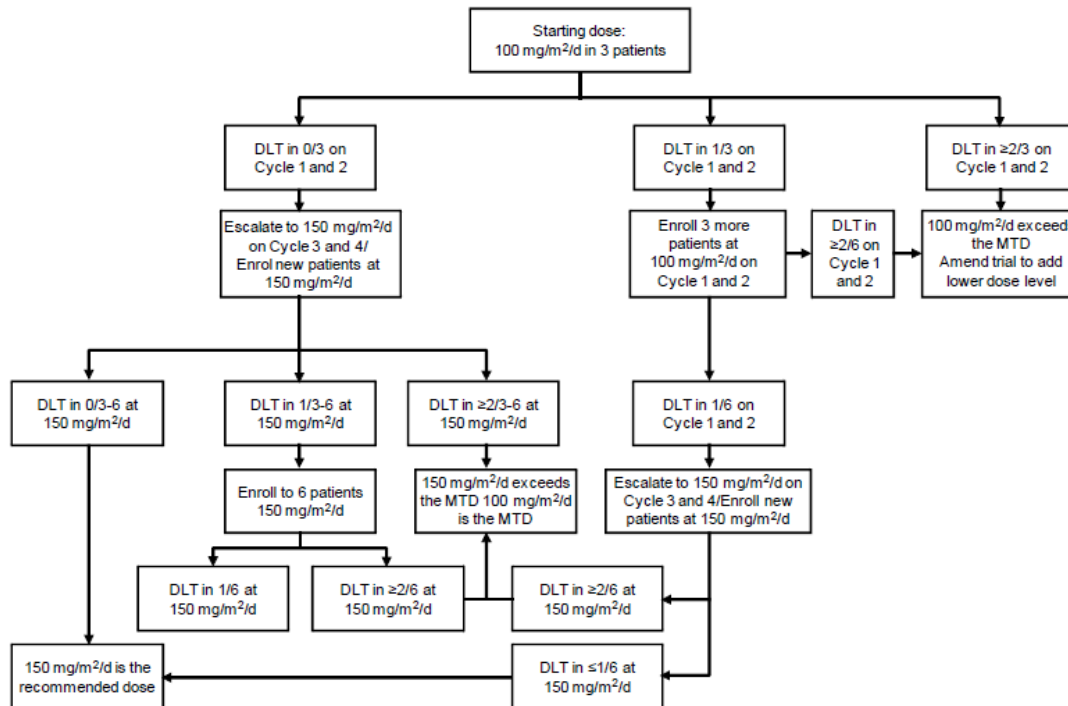
Gemäß den Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 soll grundsätzlich bei der am wenigsten verletzlichen Patientengruppe (d. h. bei Erwachsenen statt bei Jugendlichen, bei älteren statt bei jüngeren Kindern) klinische Prüfungen durchgeführt werden. Um das Risiko von Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten in der Studie 98 zu minimieren sind die Patienten in unterschiedliche Altersgruppen (Kohorten) eingeteilt. Sobald die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Vandetanib identifiziert ist, werden weitere pädiatrische Patienten in die Studie eingeschlossen, um die Antitumoraktivität sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und die stetige Pharmakokinetik von Vandetanib zu bewerten.

Zunächst werden 3 ältere Kinder im Alter von 13 bis 18 Jahren eingeschrieben und mit einer niedrigen Vandetanib-Dosis (100 mg/m²) behandelt, bevor eine Dosisescalation (s. Abbildung 4-4) vorgenommen wird (Kohorte 1). Wenn die Tagesdosis von 100 mg/m² gut vertragen wird, dann wird eine zweite Kohorte mit 3 pädiatrischen Patienten in einem Alter von 5 bis 12 Jahren in die Studie 98 eingeschlossen (Kohorte 2) und diese erhalten eine niedrige Vandetanib-Dosis (100 mg/m²) mit anschließender Dosisescalation. Auf Grundlage der beiden Kohorten wird eine MTD bzw. Dosierung von Vandetanib definiert. Die übrigen Patienten werden dann für diese Vandetanib-Dosierung in die Studie eingeschlossen (Kohorte 3).

Alle 16 pädiatrischen Patienten, die in die Studie 98 eingeschlossen sind, erhalten eine Behandlung mit Vandetanib und erreichen Zyklus 2. 15 Patienten beenden die beiden Zyklen 1 und 2 (Patient 3 kann wegen Krankheitsprogression den Zyklus 2 nicht vollständig

abschließen). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haben 4 Patienten die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen, für 2 von ihnen wird die Studie beendet.

Figure 1 Flow chart of dose escalation procedure



DLT: dose-limiting toxicity; MTD: maximum tolerated dose.

Abbildung 4-4: Schema zur Dosisescalation in der pädiatrischen Studie 98

Die pädiatrische Studie 98 stellt die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC dar. Weiterhin wurde die Studie in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

4.3.2.3.2 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 4-35: 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			
Studie 98	nein ^a	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine einarmige Studie. Demnach sind weder die Patienten noch die behandelnden Personen und Endpunkterheber verblindet. Weiterhin existiert keine Vergleichsgruppe mit entsprechendem Komparator. Die statistischen Analysen sind wie geplant durchgeführt worden und alle Ergebnisse sind vollständig im *Clinical Study Report* (CSR) dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die eingeschlossene Studie.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	Gesamtüberleben (OS) wird definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tode jeglicher Ursache.

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.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

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.

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tode, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache.

Die pädiatrische Studie 98 wurde in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Tabelle 4-38: Liste des Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom unter Behandlung mit Vandetanib

Patient	Progression	Art der Progression	Tage seit der ersten Dosis aus Zyklus 1
1	Ja	Abbruch wegen Krankheitsprogression	1405
2	Nein	Am Leben	1356
3	Ja	Abbruch wegen Krankheitsprogression	50
4	Ja	Abbruch wegen Krankheitsprogression	1230
5	Nein	Am Leben	1120
6	Nein	Am Leben	1090
7	Ja	Abbruch wegen Krankheitsprogression	798
8	Nein	Am Leben	823
9	Nein	Am Leben	752
10	Nein	Am Leben	746
11	Nein	Am Leben	677
12	Nein	Am Leben	408
13	Nein	Am Leben	220
14	Nein	Am Leben	128
15	Nein	Am Leben	55
16	Nein	Am Leben	30

Keiner der pädiatrischen Patienten ist bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben. Die Mindestzeit seit der ersten Dosierung bis zum Datenschnitt oder Studienabbruch beträgt 30 Tage, während die maximale Zeit 1405 Tage ist.

Patient 3, mit einem RET-Polymorphismus, ist 2 Monate nach seiner aMTC-Erstdiagnose in die Studie eingetreten. Aufgrund von erhöhten CEA-Werten im Vergleich zu Baseline und klinischer Progression an den zervikalen Wirbelkörpern hat Patient 3 die Behandlung mit Vandetanib abbrechen müssen und verstarb 8 Monate nach der Erstdiagnose aufgrund einer Krankheitsprogression [36]. Patient 3 wird nicht als Todesfall im CSR aufgeführt, weil die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ca. 2 Monate nach Behandlungsabbruch widerrufen wurde (s. Appendix 12.2.1 Listing of Patient Disposition [38]). Demnach war eine Nachverfolgung und Erhebung personenbezogener Daten im Rahmen der Studie gesetzlich nicht mehr erlaubt.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-39: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) wird definiert als die Dauer von Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt der Progression.

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.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

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.

Progressionsfreies Überleben (PFS) ist operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.0 (zentraler, unabhängiger Review) oder Tod jeglicher Ursache. Die RECIST-Kriterien sind ein

internationales valides Messinstrument, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist.

Weiterhin wurde die pädiatrische Studie 98 in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Tabelle 4-41: Zusammenfassung des Progressionsstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts

	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Progression ^a und am Leben	4 (25,0)
Keine Progression	12 (75,0)
- Zensierte RECIST-Progression oder Tod ^b	0
- Überlebt zum Zeitpunkt des Datenschnitts	12 (75,0)
- Studienabbruch	0
Widerrufung der Einwilligungserklärung	0
^a Progressionsereignisse, die nicht direkt nach 2 oder mehr nicht-auswertbaren Tumorbewertungen folgten. Alle Patienten mit Progression haben bis zum Zeitpunkt der Analyse gelebt. ^b Progressionsereignisse, die direkt nach 2 oder mehr nicht-auswertbaren Tumorbewertungen entstanden. RECIST: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren.	

Insgesamt weisen nur 4 Kinder (25 %) während der Studie 98 eine Krankheitsprogression auf. Die restlichen 12 Jugendlichen und Kinder wurden nach wie vor für die Progression bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts beobachtet. In der Abbildung 4-5 ist das Datum bzw. der Zeitpunkt des letzten bekannten progressionsfreien Überlebens für Patienten ohne Progressionsereignis dokumentiert. Die mediane PFS-Zeit beträgt ca. 46 Monate.

Obwohl das mediane PFS für Vandetanib in der Erwachsenen-Studie 58 (D4200C00058) nicht berechnet werden kann, wird ein geschätztes medianes PFS (unter Verwendung des Weibull-Modells) von 30,5 Monate für erwachsene Patienten (bzw. 28 Monate für die genäherte Zielpopulation) prognostiziert, die damals auf Vandetanib randomisiert wurden [39]. Dies deutet darauf hin, dass das mediane PFS für Vandetanib in der pädiatrischen Studie 98 im Vergleich zur Erwachsenen-Studie 58 ein vergleichbares klinisches Ausmaß hat.

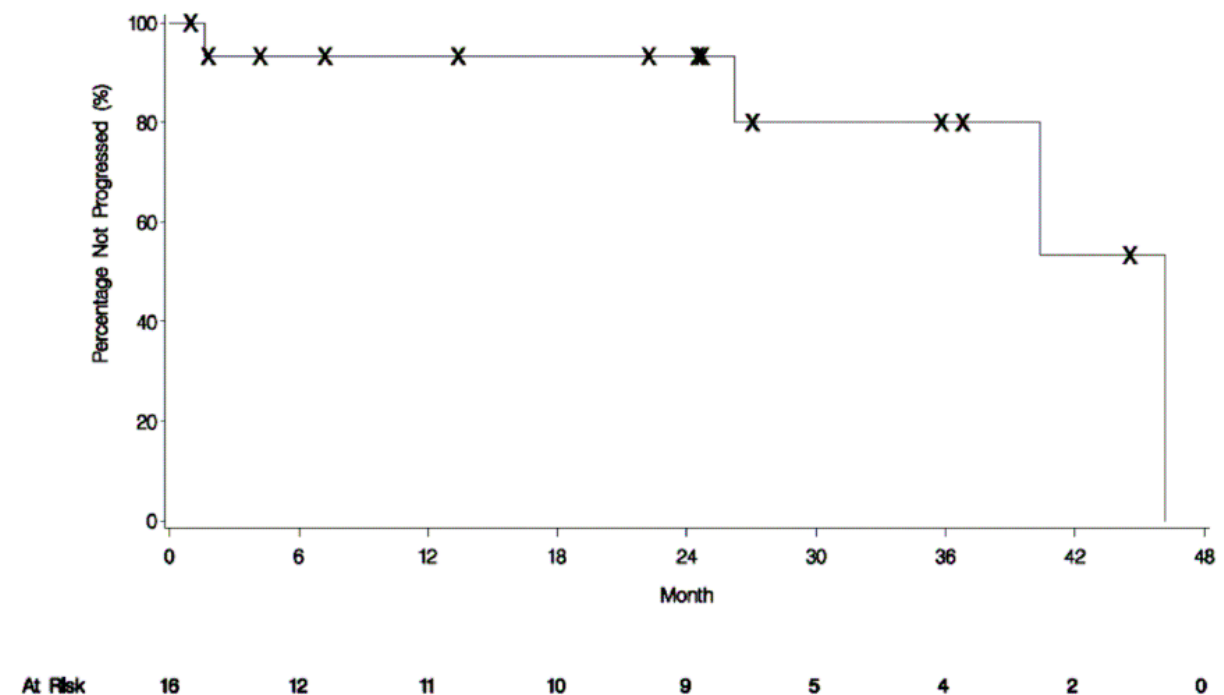


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot zur Darstellung des PFS pro Monat

Es wird eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Wirkung von einzelnen Fehlbeurteilungen des Ansprechens, in diesem Fall als Protokollverstoß verzeichnet, während der Studie darzustellen. In der folgenden Tabelle 4-42 sind die Häufigkeit und Art der Protokollverstöße zusammengefasst.

Tabelle 4-42: Häufigkeit und Art der Protokollverstöße während der Studiendauer

	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Protokollverstoß	5 (31,3)
Fehlbeurteilung des Ansprechens während der Studie (Vergleich zu Baseline berechnet anstatt zu dem besten Ansprechen), das zu einer falschen Einstufung der Ansprechrate führt (stabile Erkrankung anstatt Progression) und zur Weiterführung der Studie.	1 (6,3)
Blutprobe für die Laboruntersuchung ist älter als 72 Stunden vor Beginn der Vandetanib-Behandlung.	1 (6,3)
Im Zeitraum vom 19. Juni 2009 bis 25. September 2009 ist kein hauptverantwortlicher Prüfarzt für die eingeschlossenen Patienten zugegen. (Dr. Balis verließ das NIH am 19. Juni 2009 und Dr. Brigitte Widemann wurde Prüfarztin zum 25. September 2009. Dr. Brigitte Widemann war eine Assistenzärztin während der Studiendauer, bevor sie Prüfarztin wurde	3 (18,8)

Ein Patient ist mit einem Protokollverstoß vermerkt, weil dieser während der Studie fälschlicherweise mit stabiler Erkrankung eingestuft wurde, obwohl bereits eine Progression

vorlag. Daher wird im Folgenden der Patient mit Protokollverstoß zum Zeitpunkt Zyklus 28 eingeschlossen (s. Abbildung 4-6).

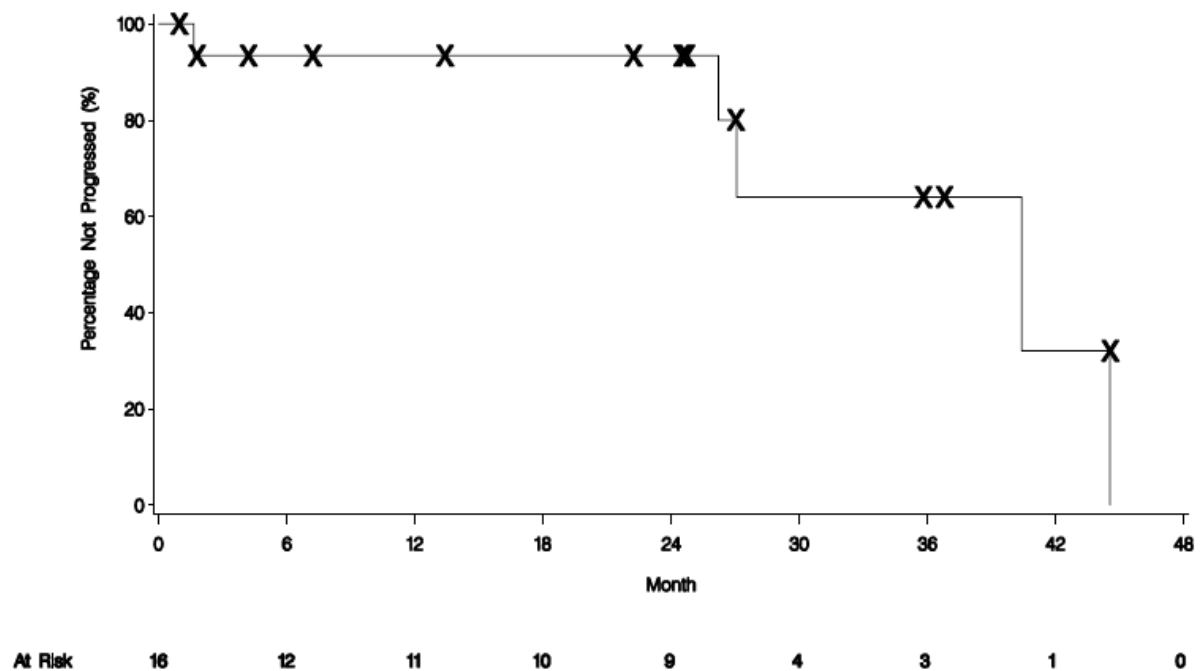


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot zur Darstellung des PFS pro Monat (Sensitivitätsanalyse)

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	Die objektive Ansprechrate (ORR) wird definiert als Anteil von Patienten, deren bestes objektives Ansprechen von Behandlungsbeginn bis Krankheitsprogression einem vollständigen Ansprechen [CR] oder partiellen Ansprechen [PR] entspricht. Während der gesamten Studie werden die Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST Version 1.0) verwendet.

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.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die objektive Ansprechrate (ORR) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

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.

Die Objektive Ansprechrate (ORR) ist operationalisiert als Anteil der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen im Zeitraum vom Behandlungsbeginn bis zur Progression, einem kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) entspricht. Die Kriterien für CR oder PR entsprechen den RECIST-Kriterien und basieren auf standardisierten reproduzierbaren bildgebenden Verfahren.

Die RECIST-Kriterien sind ein internationales valides Messinstrument, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist.

Weiterhin wurde die pädiatrische Studie 98 in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Abbildung 4-7: Zusammenfassung der besten objektiven Ansprechrate (ORR)

Response-Status	Beste objektive Ansprechrate	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Ansprechen	Gesamt	7 (43,8)
	CR ^a	0
	PR ^a	7 (43,8)
Nicht-Ansprechen	Gesamt	9 (56,3)
	Stabile Erkrankung ≥ 8 Wochen	5 (31,3)
	Unbestätigt CR oder PR ^b	1 (6,3)
	Stabile Erkrankung	4 (25,0)
	Progression	1 (6,3)
	Nicht auswertbar	3 (18,8)
	Stabile Erkrankung < 8 Wochen	1 (6,3)
	Keine auswertbaren Beurteilungen der Nachbeobachtungen	2 (12,5)
^a Ein Ansprechen benötigt eine Bestätigung. ^b Es wird CR oder PR erreicht, aber es wird keine Überprüfung durchgeführt oder es wird ein Nachweis durchgeführt, aber das Ansprechen kann nicht bestätigt werden. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen), PR: Partial Response (partielles Ansprechen)		

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist der hypothesengenerierende Endpunkt der Studie 98 auf dem sich die Konzeption des pädiatrischen Prüfplans (PIP) und des Evidenztransfers der EMA stützt [5]. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt [38]. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen gemessene ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % (bzw. 28 % bei der genäherten Zielpopulation) vereinbar ist [39]. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist durch das Ansprechen von 7 der 16 Patienten, also insgesamt 43,8 %, belegt. Somit ist die ORR von Kindern und Jugendlichen mit aMTC vergleichbar zu der ORR der erwachsenen Patientenpopulation.

Alle Patienten, die für den patientenrelevanten Endpunkt ORR auswertbar sind, haben zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß den RECIST-Kriterien und werden für die Auswertung herangezogen. Die Mehrheit der pädiatrischen Patienten erreicht ein partielles Ansprechen (PR) (7 Patienten [43,8 %]) oder eine stabile Erkrankung für mindestens 8 Wochen (5 Patienten [31,3 %]). Die anderen 4 Patienten zeigen entweder eine Krankheitsprogression (1 Patient [6,3 %]) oder werden als nicht auswertbar eingestuft (3

Patienten [18,8 %]). Diejenigen, die nicht auswertbar sind, haben entweder eine stabile Erkrankung für weniger als 8 Wochen oder sind für die Nachbeobachtung nicht auswertbar.

Die Untersuchungshypothese der pädiatrischen Studie 98 ist durch das Ansprechen von 7 der 16 Patienten, also insgesamt 43,8 %, erfüllt. Somit ist die ORR von Jugendlichen und Kindern mit aMTC gleichwertig zu der Ansprechrate bei der erwachsenen Patientenpopulation.

4.3.2.3.3.4 Beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	<p><u>Ansprechen von Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen</u></p> <p>Evaluierung von Zielläsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Verschwinden aller Zielläsionen • PR: Mindestens einen 30% igen Rückgang in der Summe der längsten Durchmesser (LD) der Zielläsionen im Vergleich zur Summe der LD-Baseline. • Progrediente Erkrankung: Mindestens ein 20% iger Anstieg in der Summe der längsten Durchmesser (LD) der Zielläsionen im Vergleich zu der kleinsten Summe der LD seit Behandlungsbeginn <i>oder</i> seit dem Verschwinden von mindestens einer oder mehreren Läsionen. • Stabile Erkrankung: Weder eine hinreichende Schrumpfung für ein partielles Ansprechen (PR) noch ein ausreichender Anstieg für eine progrediente Erkrankung im Vergleich zu der kleinsten Summe der LD seit Behandlungsbeginn. <p>Evaluierung von Nicht-Zielläsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarkerlevel. Wenn die Tumormarker zunächst oberhalb der oberen Normgrenze sind, dann müssen sie für den Patienten normalisiert werden um als PR betrachtet zu werden. • Stabile Erkrankung (oder unvollständiges Ansprechen): Fortbestehen von einer oder mehrere Läsionen oder eindeutige Progression von vorhandenen Nicht-Zielläsionen. Obwohl eine klare Progression von Nicht-Zielläsionen ungewöhnlich ist, überwiegt die Meinung des behandelnden Arztes in bestimmten Umständen. Der Progressionsstatus sollte zu einem späteren Zeitpunkt durch das Review-Panel (oder den Studienarzt) bestätigt werden. <p>Sowohl die Definitionen von Ziel- und Nicht-Zielläsionen als auch die Einzelheiten zur Bestätigung des Ansprechens sind in Abschnitt 5.2.1 des CSP dargestellt.</p> <p>Während der gesamten Studie werden die Kriterien für die Bewertung des Behandlungsansprechens bei soliden Tumoren (RECIST Version 1.0) verwendet.</p>

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.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte auch als „hoch“ bewertet.

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.

Die beste prozentuale Veränderung der Tumorgroße wird durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) bestimmt und ist ein objektives Messverfahren, das international angewendet wird und wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist.

Weiterhin wurde die pädiatrische Studie 98 in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Tabelle 4-47: Beste prozentuale Verbesserung der Tumorgröße (Zielläsion) im Vergleich zu Baseline

Patient	Baseline*	Beste Veränderung der Tumorgröße	Beste Veränderung der Tumorgröße zu Baseline
	Summe Ø Zielläsionen (cm)	Summe Ø Zielläsionen (cm)	Absolute Differenz (%)
1	8,24	5,13	-3,11 (-37,74)
2	21,8	14,5	-7,3 (-33,49)
3	23,79	25,34	1,55 (6,52)
4	5,2	1,0	-4,2 (-80,77)
5	4,8	2,7	-2,1 (-43,75)
6	3,9	2,6	-1,3 (-33,33)
7	8,0	7,0	-1,0 (-12,5)
8	2,6	2,3	-0,3 (-11,54)
9	5,1	3,8	-1,3 (-25,49)
10	9,2	2,0	-7,2 (-78,26)
11	13,47	11,9	-1,57 (-11,66)
12	5,28	2,3	-2,98 (-56,44)
13	3,7	3,5	-0,2 (-5,41)
14	6,5	5,3	-1,2 (-18,46)
15	1,8	1,4	-0,4 (-22,22)
16	14,8	-	-

*Zyklus -1: Vor der Behandlung mit Vandetanib

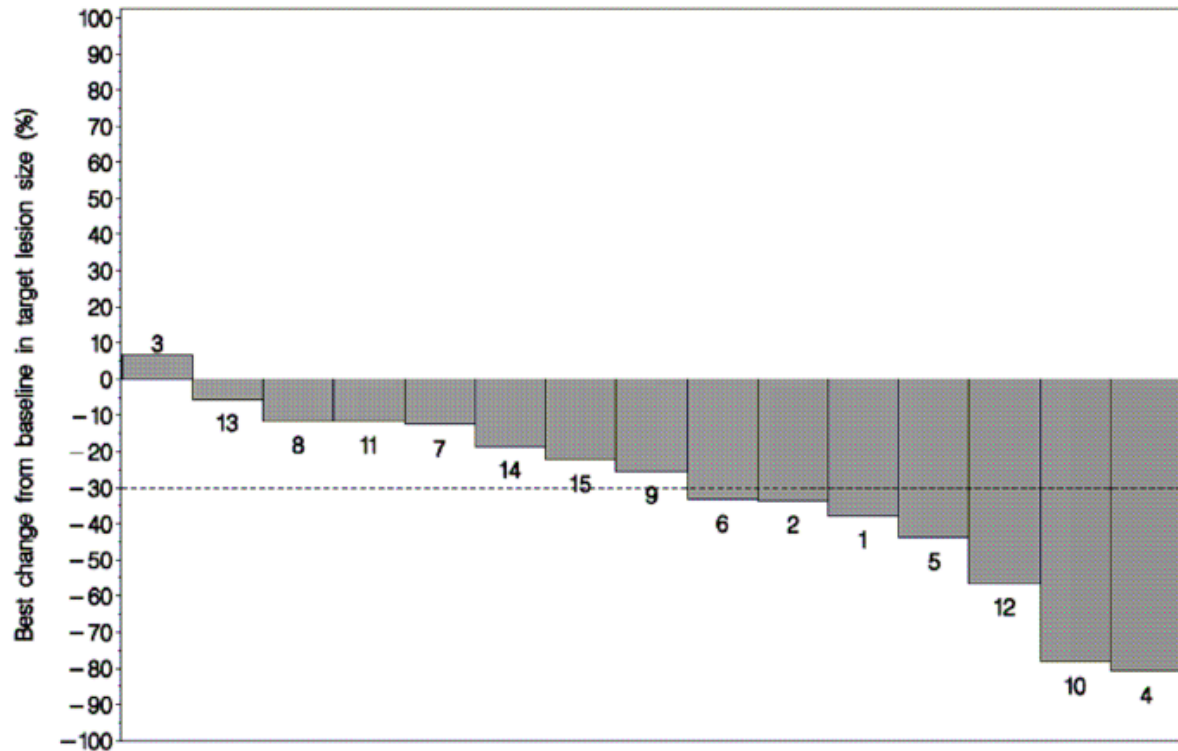


Abbildung 4-8: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Verbesserung der Tumorgöße im Vergleich zu Baseline (RECIST Bewertung durch den Prüfarzt). Die gestrichelte Linie stellt einen 30%igen Rückgang in der Summe der LD dar (partielles Ansprechen).

Von den 15 pädiatrischen Patienten, von denen die Daten verfügbar sind, zeigen 14 Patienten (93,3 %) eine beste prozentuale Veränderung in der Tumorgöße < 0 , d. h. eine Verringerung der Tumorgöße und somit Verbesserung der Erkrankung im Vergleich zu Baseline. Insgesamt 7 Patienten (43,8 %) erreichen ein partielles Ansprechen (PR), das einen Rückgang von mindestens 30 % in der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline bedeutet. Für einen pädiatrischen Patienten (Patient 16) sind keine Daten verfügbar, da der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch keine Nachbeobachtung erhalten hat und daher für die Auswertung des Tumoransprechens nicht geeignet ist. Der Patient 3 zeigt als einziger Patient selbst in der besten prozentualen Veränderung einen Anstieg der Tumorgöße (s. Abbildung 4-8).

4.3.2.3.3.5 Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) – 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 4-48: Operationalisierung von Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	<p><u>Ansprechen von Tumorbiomarker</u></p> <p>Die Ansprechkriterien für das carcinoembryonale Antigen (CEA) und Calcitonin (CTN) sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Normalisierung (\leq ULN) der CEA- oder CTN-Level nach Behandlung, bestätigt durch wiederholte CEA/CTN-Levels mit mindestens 4 Wochen Abstand. • PR: Eine Verringerung von ≥ 50 % in CEA oder CTN im Vergleich zum Baseline-Level, bestätigt durch wiederholte CEA/CTN-Level mit mindestens 4 Wochen Abstand. • Progression: Ein Anstieg von ≥ 50 % in CEA- oder CTN-Level in Bezug auf die vorherigen Werte von 2 aufeinanderfolgenden Messungen von mindestens 4 Wochen Abstand. Der Patient muss wenigstens 4 Wochen vor der ersten Messung Vandetanib einnehmen und das Medikament bis zur Aufzeichnung der zweiten Messung weiterhin einnehmen. • Stabile Erkrankung: < 50 % Anstieg oder Verringerung der CTN- oder CEA-Level im Verhältnis zum Baseline-Level. <p>Um einen Biomarkerstatus PR oder CR zu bestimmen, müssen die Biomarker-Levels im Serum durch wiederholte Messungen bestätigt werden, welche nach Angaben der CR- und PR-Kriterien erst nach ≥ 4 Wochen erfüllt werden. Für eine stabile Erkrankung müssen die Nachuntersuchungen von CEA/CTN-Level die Kriterien der stabilen Erkrankung mindestens einmal nach Studieneintritt mit einem minimalen Intervall von 12 Wochen erfüllen. Von jedem Patienten werden die beste CEA- und CTN-Ansprechraten aus dem Mittelwert von 2 Baseline-Messungen und der niedrigsten Messung während der Behandlung berechnet (bestätigt durch eine zweite Messung ≥ 4 Wochen später). Responder sind Patienten mit einem besten Biomarker-Ansprechen für CR oder PR.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten mit objektiven Ansprechen, CTN-Ansprechen, CEA-Ansprechen und Diarrhö-Ansprechen werden zusammengefasst. Waterfall Plots werden dargestellt, um die beste prozentuale Veränderung der Tumorgröße, CTN, CEA und Diarrhö visuell darzustellen.</p>

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.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN) in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

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.

Die Kriterien für das Ansprechen anhand der Tumorbiomarker CEA und CTN sind wie in der Operationalisierung definiert (s. Tabelle 4-48). Nur Patienten, die einen Mittelwert der CTN- und CEA-Levels von mehr als das doppelte der ULN aufweisen, werden für die Auswertung des Ansprechens herangezogen. Insgesamt erfüllen 16 pädiatrische Patienten die Ansprechkriterien.

Eine Veränderung der Tumorbiomarker-Levels von CEA und CTN ist als Nachweis für den Progress der Tumorerkrankung international anerkannt und wird weltweit auf diese Weise durchgeführt, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist.

Weiterhin wurde die pädiatrische Studie 98 in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus entsprechen die Patientencharakteristika (Hautfarbe, Mutationsstatus etc.) ebenfalls der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC.

Veränderung der Calcitonin-Levels

Tabelle 4-50: Zusammenfassung des besten objektiven Ansprechens für Calcitonin (CTN)

Response-Status	Beste objektive Ansprechrate	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Ansprechen	Gesamt	12 (75,0)
	CR ^a	0
	PR ^a	12 (75,0)
Nicht-Ansprechen	Gesamt	4 (25,0)
	Stabile Erkrankung \geq 12 Wochen	1 (6,3)
	Unbestätigt CR oder PR ^b	1(6,3)
	Stabile Erkrankung	0
	Progression	0
	Nicht auswertbar	3 (18,8)
	Stabile Erkrankung < 12 Wochen	3 (18,8)
<p>^a Ein Ansprechen benötigt eine Bestätigung.</p> <p>^b Es wird CR oder PR erreicht, aber es wird keine Überprüfung durchgeführt oder es wird ein Nachweis durchgeführt, aber das Ansprechen kann nicht bestätigt werden.</p> <p>Vollständiges Ansprechen (CR): Normalisierung (\leq ULN) nach Behandlung und bestätigt durch wiederholte Messungen mit mindestens 4 Wochen Abstand.</p> <p>Partielles Ansprechen (PR) Eine Verringerung von \geq 50 % im Vergleich zum Baseline-Level und bestätigt durch wiederholte Messungen mit mindestens 4 Wochen Abstand.</p> <p>Progression: Ein Anstieg von \geq 50 % in Bezug auf die vorherigen Werte von 2 aufeinanderfolgenden Messungen von mindestens 4 Wochen Abstand.</p> <p>Stabile Erkrankung: < 50 % Anstieg oder Verringerung im Verhältnis zum Baseline-Level.</p>		

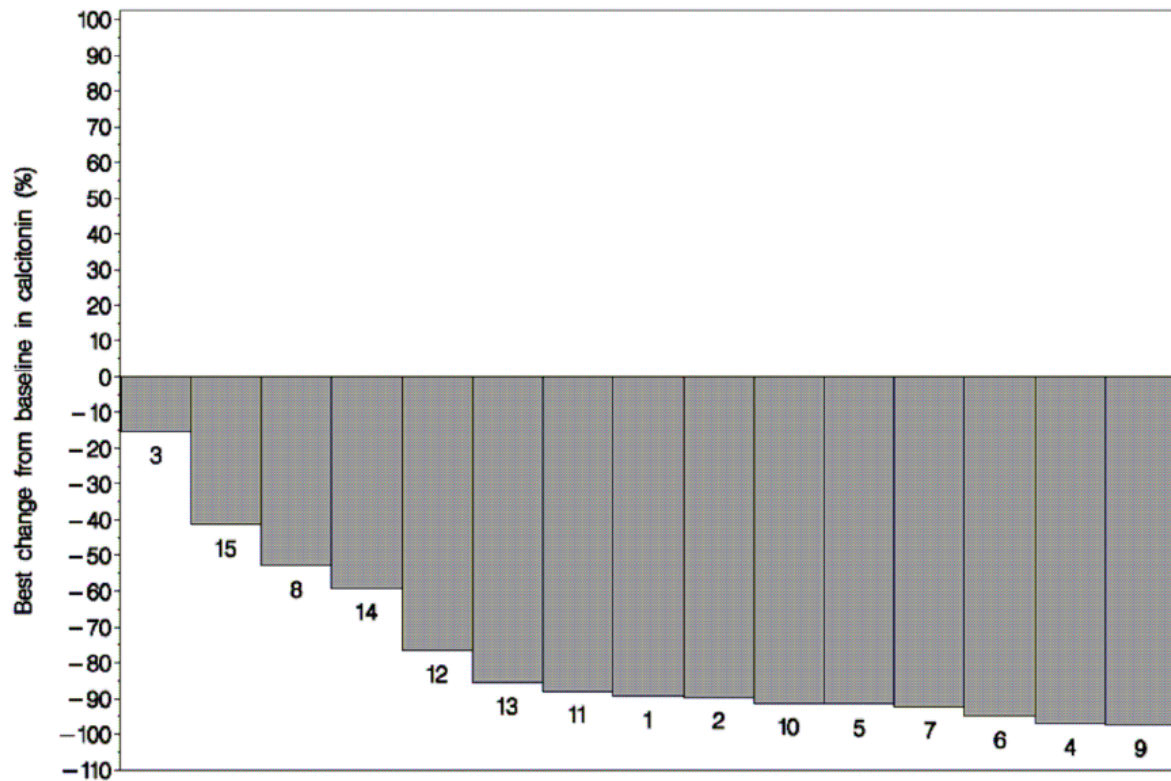


Abbildung 4-9: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Veränderung der CTN-Level im Vergleich zu Baseline

Zusammenfassend zeigen 12 pädiatrische Patienten (75,0 %) ein partielles Ansprechen (PR) und kein Patient ein vollständiges Ansprechen (CR). Die übrigen 4 Patienten (25,0 %) haben entweder eine stabile Erkrankung für 12 Wochen oder länger (1 Patient [6,3 %] mit einer unbestätigten PR) oder sind nicht auswertbar (3 Patienten [18,8 %]).

Insgesamt haben 13 pädiatrische Patienten (81,3 %) im Verlauf der Studie eine beste prozentuale Veränderung im CTN-Level von mindestens 50,0 % gegenüber Baseline. Für einen Patienten (Patient 16) sind keine Daten verfügbar, weil zu Baseline keine Tumorbiomarker-Werte existieren und dieser Patient somit für die Auswertung des Ansprechens der Tumorbiomarker nicht geeignet ist.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Ansprechen der CTN-Level der pädiatrischen Population mit 75,0 % vergleichbar ist zu dem Ansprechen von 68,0 % der erwachsenen Patientenpopulation (bzw. 66,7 % der genäherten Zielpopulation) aus der Studie 58 [39].

Veränderung der CEA-Levels

Tabelle 4-51: Zusammenfassung des besten objektiven Ansprechens für das Carcinoembryonales Antigen (CEA)

Response-Status	Beste objektive Ansprechrate	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Ansprechen	Gesamt	8 (50,0)
	CR ^a	1 (6,3)
	PR ^a	7 (43,8)
Nicht-Ansprechen	Gesamt	8 (50,0)
	Stabile Erkrankung ≥ 12 Wochen	4 (25,0)
	Unbestätigt CR oder PR ^b	0
	Stabile Erkrankung	4 (25,0)
	Progression	2 (12,5)
	Nicht auswertbar	2 (12,5)
	Stabile Erkrankung < 12 Wochen	1 (6,3)
	Unbestätigt CR oder PR ^b	1 (6,3)

^a Ein Ansprechen benötigt eine Bestätigung.

^b Es wird CR oder PR erreicht, aber es wird keine Überprüfung durchgeführt oder es wird ein Nachweis durchgeführt, aber das Ansprechen konnte nicht bestätigt werden.

Vollständiges Ansprechen (CR): Normalisierung (\leq ULN) nach Behandlung und bestätigt durch wiederholte Messungen mit mindestens 4 Wochen Abstand.

Partielles Ansprechen (PR) Eine Verringerung von ≥ 50 % im Vergleich zum Baseline-Level und bestätigt durch wiederholte Messungen mit mindestens 4 Wochen Abstand.

Progression: Ein Anstieg von ≥ 50 % in Bezug auf die vorherigen Werte von 2 aufeinanderfolgenden Messungen von mindestens 4 Wochen Abstand.

Stabile Erkrankung: < 50 % Anstieg oder Verringerung im Verhältnis zum Baseline-Level.

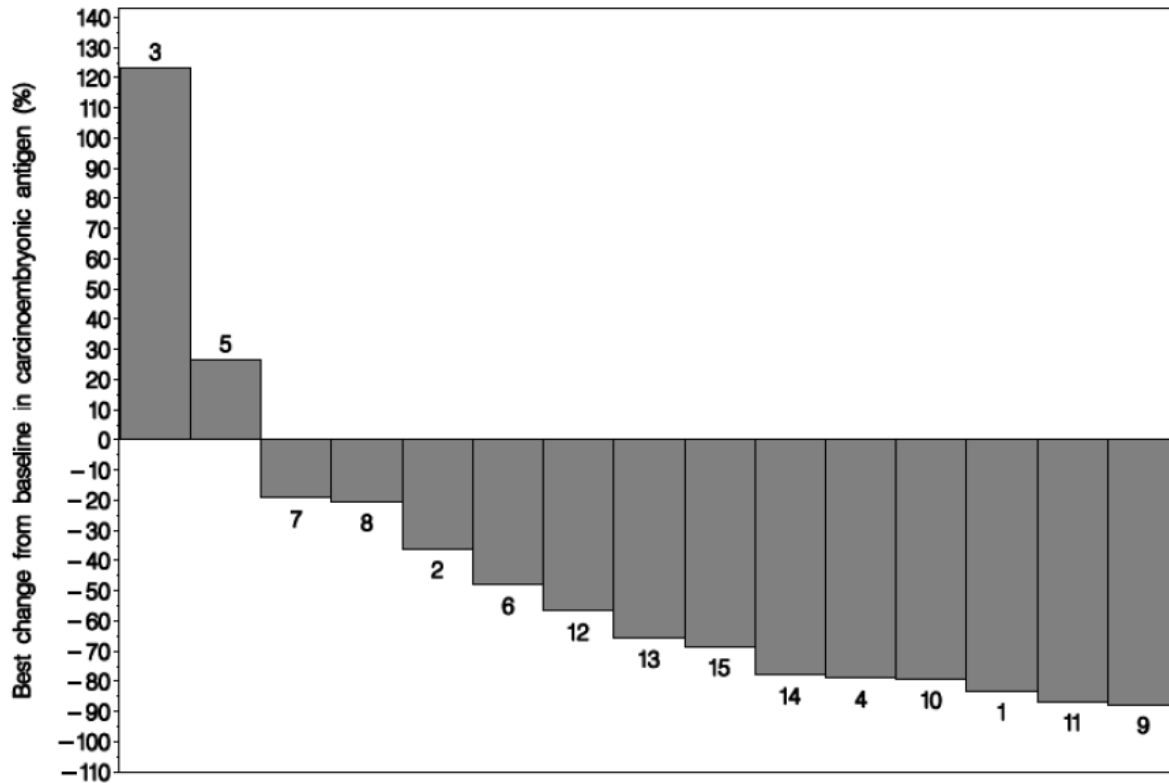


Abbildung 4-10: Waterfall-Plot als Zusammenfassung der besten prozentualen Veränderung der CEA-Level im Vergleich zu Baseline

Zusammenfassend erreichen 7 pädiatrische Patienten (43,8 %) ein partielles Ansprechen (PR) und 1 Patient (6,3 %) ein vollständiges Ansprechen (CR) in Bezug auf die CEA-Daten. Von den übrigen 8 Patienten (50,0 %) zeigen 4 Patienten (25,0 %) eine stabile Erkrankung für 12 Wochen oder länger, 2 Patienten (12,5 %) weisen eine Krankheitsprogression auf und 2 Patienten (12,5 %) sind nicht auswertbar.

Insgesamt haben 9 pädiatrische Patienten (56,3 %) im Verlauf der Studie eine beste prozentuale Veränderung der CEA-Levels von mindestens 50,0 % gegenüber Baseline. Für einen Patienten (Patient 16) sind keine Daten verfügbar, weil zu Baseline keine Tumorbiomarker-Werte existieren und somit für die Auswertung des Ansprechens der Tumorbiomarker nicht geeignet ist.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Ansprechen der CEA-Level der pädiatrischen Population mit 75,0 % vergleichbar ist zu dem Ansprechen von 48,5 % der erwachsenen Patientenpopulation (bzw. 44,4 % der genäherten Zielpopulation) aus der Studie 58 [39].

4.3.2.3.3.6 Veränderung der tumorbedingten Diarrhö – 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 4-52: Operationalisierung von Veränderung der tumorbedingten Diarrhö – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	<p><u>Ansprechen von Diarrhö</u></p> <p>Patienten, die Diarrhö aufgrund erhöhter CTN-Levels aufzeigen, werden bzgl. symptomatischen Ansprechens nach Vandetanib-Behandlung nachbeobachtet. Die Stuhlfrequenz zu Baseline ergibt sich aus dem Mittelwert der täglichen Stuhlanzahl während einer Dauer von 7 Tagen direkt nach Beginn der Vandetanib-Behandlung. Die Stuhlkonsistenz zu Baseline (fest, weich oder teilweise fest, wässrig) ist die häufigste beobachtete Konsistenz während einer Dauer von 7 Tagen direkt nach Behandlungsbeginn mit Vandetanib. Nur Patienten mit einer Stuhlfrequenz von ≥ 5 pro Tag und einer wässrigen Stuhlkonsistenz werden als auswertbar für das klinische Ansprechen eingestuft. Das symptomatische Ansprechen wird durch die Veränderung der Stuhlkonsistenz (fest, weich oder teilweise fest, wässrig) und Stuhlfrequenz anhand der Patientenhistorie und der Patiententagebücher bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: Ein Mittelwert von 0 bis 2 festen Stuhlgänge pro Tag über einen Zeitraum von 4 Wochen. • PR: Eine Verringerung des Mittelwerts von ≥ 50 % der Stuhlfrequenz im Vergleich zu Baseline und eine Veränderung der Stuhlkonsistenz von wässrig zu weich (teilweise fest) über einen Zeitraum von 4 Wochen. • Kein Ansprechen: Wenn die Kriterien von CR oder PR nicht erfüllt sind. <p>Informationen über die Stuhlfrequenz werden selbstständig von dem Patienten über ein Patiententagebuch berichtet (Appendix 5 des CSP). Die Patienten werden gebeten, ihre tägliche Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz zu dokumentieren. Responder sind die Patienten, die ein klinisches Ansprechen für CR oder PR erreichen.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Anzahl und die prozentualen Anteile der Patienten mit objektiven Ansprechen, CTN-Ansprechen, CEA-Ansprechen und Diarrhö-Ansprechen werden zusammengefasst. Waterfall Plots werden dargestellt, um die beste prozentuale Veränderung der Tumorgröße, CTN, CEA und Diarrhö visuell darzustellen.</p>

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.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der tumorbedingte Diarrhö in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

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.

Die pädiatrische Studie 98 wurde in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Die Daten zu Diarrhö werden in einem Patiententagebuch von den Jugendlichen und Kindern oder deren Eltern aufgezeichnet und sind nicht datenbankbasiert. Zwei Patienten (12,5 %) haben CTN-vermittelte Diarrhö (≥ 5 wässrige Stuhlgänge pro Tag) zum Zeitpunkt der Studieneinschreibung und keiner der beiden Patienten weist ein vollständiges Ansprechen (CR) auf. Insgesamt sind nur 2 Patienten (12,5 %) für das Ansprechen hinsichtlich Diarrhö auswertbar. Aufgrund dessen gibt es keine Quellentabellen oder Listen, um die Daten zusammenzufassen oder weitere Bewertungen dieses Endpunktes zu erbringen.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studie 98	<p data-bbox="355 331 1366 544">Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden über den gesamten Studienzeitraum GCP-konform dokumentiert nach Anzahl der Patienten mit Ereignis. Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation). Alle unerwünschten Ereignisse, die die Definitionskriterien erfüllten, wurden von den Studienmitarbeitern gemeldet und im CRF protokolliert.</p> <p data-bbox="355 555 1390 707">Alle gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) wurden nach Systemorganklasse (SOC), nach bevorzugter Bezeichnung (PT; preferred term) und niedrigster Ebene (LLT; lowest level term) entsprechend der Version 13.1 des MeDRA-Wörterbuchs eingestuft. Die Übersichtstabelle zeigt die Anzahl (%) der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), mit der Therapie assoziierte UE, und Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen.</p> <p data-bbox="355 719 1374 871">Die Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang zwischen einem UE und dem zu bewertenden Arzneimittel wird vom Prüfarzt beurteilt und mit „Ja“ (Kausalzusammenhang möglich) oder „Nein“ (Kausalzusammenhang unwahrscheinlich) dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse, die als plausibler kausaler Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel berichtet werden oder für die dieses Feld fehlte, werden als therapieassoziiert eingestuft.</p> <p data-bbox="355 913 1342 976">Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die zum Beispiel:</p> <ul data-bbox="403 987 1139 1178" style="list-style-type: none"> – zum Tod führen – lebensbedrohend sind – zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Unfähigkeit führen – einer Krankenhauseinweisung bedürfen – zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählen <p data-bbox="355 1227 922 1258">Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</p> <ul data-bbox="403 1270 1305 1332" style="list-style-type: none"> – Jeweils operationalisiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis – Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte nach CTCAE Version 3.0 <p data-bbox="355 1384 735 1415">Dosislimitierende Toxizität (DLT):</p> <ol data-bbox="403 1426 1382 1984" style="list-style-type: none"> 1. Eine hämatologische DLT ist eine niedrige Neutrophilen- oder Plättchenanzahl klassifiziert als Grad 3 bei 2 aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen, als Grad 4 bei einmaligen Auftreten oder als Grad 3 oder 4 der Hämolyse, wenn es in Abhängigkeit von Vandetanib beurteilt wird; 2. Ein nicht-hämatologischer DLT ist jeder Grad 3 oder höher, mit Ausnahme von Übelkeit oder Erbrechen durch eine symptomkontrollierende Behandlung mit Antiemetika innerhalb von 48 Stunden, tumorbedingten Durchfall oder durch eine symptomkontrollierende Behandlung gegen Durchfall innerhalb von 48 Stunden, erhöhtes Level von Serumtransaminase, die innerhalb von 7 Tagen auf Grad 2 oder weniger zurückgeht (wenn dies wiederkehrt sobald das Medikament wieder eingesetzt wird, dann wird es als DLT klassifiziert), asymptomatische Elektrolytanomalien korrigierbar auf Grad 2 oder weniger innerhalb von 48 Stunden, eine Infektion mit oder ohne Neutropenie oder mit unbekannter absoluten Neutrophilenzahl, febrile Neutropenie. 3. Eine Hypertonie-DLT ist definiert als diastolischer Blutdruck (DBP) von > 25 mmHg oberhalb der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) nach Alter und Geschlecht auf mindestens 2 von 3 Messungen definiert, ein DBP über ULN (aber nicht > 25 mmHg über ULN), der innerhalb von 14 Tagen nicht durch einen Einzelwirkstoff im Rahmen

<p>einer antihypertensiven Therapie in seinen Normalbereich zurückgeht, Grad ≥ 4 Hypertonie.</p> <p>4. Eine DLT durch Verlängerung des nach Herzfrequenz korrigierten QT-Intervalls nach Bazett Methode (QTcB) (mit Elektrolyten innerhalb oder korrigiert innerhalb des Normalbereichs) ist definiert als ein einzelner QTcB-Wert von ≥ 550 ms oder einer Zunahme von ≥ 100 msec im Vergleich zum Baseline-Wert oder zwei aufeinanderfolgende Elektrokardiogrammmessungen (EKG), die in einem Abstand von 48 Stunden voneinander liegen und folgende Kriterien erfüllen: QTcB ≥ 500 ms, aber < 550 ms oder; eine Erhöhung des QTcB ≥ 60 msec, aber < 100 ms vom Baseline-Wert zu einem QTcB Wert ≥ 480 msec.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Daten zur Sicherheit werden in einem Analyse-Set zusammengefasst, das alle Patienten einschließt, die in der Studie eingeschrieben sind. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse (UE) werden zusammengefasst. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit einer QTc-Verlängerung werden zusammengefasst. Die deskriptive Statistik für EKG-Daten, Vitalzeichen und Laborwerte werden über den Zeitverlauf dargestellt.</p>
--

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.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit Vandetanib

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 98	hoch	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	ja	ja	hoch
^a : Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie						

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie, somit weist diese grundsätzlich einen hohen Verzerrungsgrad auf Studienebene auf. Dadurch entsteht auch ein hoher Verzerrungsgrad auf Endpunktebene.

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.

Die pädiatrische Studie 98 wurde in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Alle 16 pädiatrischen Patienten weisen wenigstens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Verlauf der Studie 98 auf. Von diesen 16 Patienten haben 13 Patienten (81,3 %) mindestens ein UE nach den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE) Grad 3 oder höher. Ein Patient (6,3 %) weist ein schwerwiegendes UE (SUE) auf. Keiner der Patienten hat aufgrund von UE die Behandlung abgebrochen und es sind keine Todesfälle während der Studie aufgetreten.

Patient 3, mit einem RET-Polymorphismus, hat aufgrund von erhöhten CEA-Werten und klinischer Progression an den zervikalen Wirbelkörpern die Behandlung mit Vandetanib abbrechen müssen und verstarb 8 Monate nach der Erstdiagnose aufgrund einer Krankheitsprogression [36]. Patient 3 wird nicht als Todesfall im CSR aufgeführt, weil die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ca. 2 Monate nach Behandlungsabbruch widerrufen wurde (s. Appendix 12.2.1 Listing of Patient Disposition [38]). Demnach war eine Nachverfolgung und Erhebung personenbezogener Daten im Rahmen der Studie gesetzlich nicht mehr erlaubt.

Tabelle 4-56: Anzahl der Patienten die wenigstens 1 unerwünschtes Ereignis (UE) hatten

Kategorie der unerwünschten Ereignisse	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
UE	16 (100,0)
UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen ^a	16 (100,0)
UE nach CTCAE Grad 3 oder höher	13 (81,3)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) inkl. Tod als Ereignis	1 (6,3)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Tod als Ereignis	1 (6,3)
Tod	0
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	0
^a Durch den Prüfarzt beurteilt. UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CTCAE: <i>Common terminology criteria for adverse events</i> (dt.: Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen) Anmerkung: Bei Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Kategorie wurde die Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurde jede Kategorie nur einmal gezählt. Alle UE-Begriffe wurden entsprechend der Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3.0 kodiert.	

Unerwünschte Ereignisse nach Organsystem und berichteten Termen

Die häufigsten berichteten UE während der Studie sind Diarrhö (15 Patienten [93,8 %]), verlängertes QTc-Intervall (15 Patienten [93,8 %]), Erhöhung von ALT/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) (13 Patienten [81,3 %]) und Hautausschlag: Akne oder akne-ähnlich (13 Patienten [81,3 %]).

Obwohl die Studiengröße aufgrund des seltenen Vorkommens von aMTC bei Kindern gering ist, wird sie im Hinblick auf die pädiatrische Population als repräsentativ erachtet. Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren auffälligen Nebenwirkungen bei den pädiatrischen Patienten im Vergleich zu den erwachsenen Patienten vermehrt aufgetreten [5, 9].

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der häufigsten UE (bei mindestens 50 % der Patienten berichtet) nach CTC-Kategorie und -Begriff

CTC-Kategorie CTC-Begriff	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Irgendein UE	16 (100,0)
Metabolie/Labor	16 (100,0)
ALT/ SGPT hoch	13 (81,3)
Proteinurie	13 (81,3)
Alkalische Phosphatase hoch	12 (75,0)
Magnesium, Serum hoch (Hypermagnesiämie)	10 (65,5)
AST/ SGOT hoch	9 (56,3)
Calcium, Serum niedrig (Hypocalcämie)	9 (56,3)
Albumin, Serum niedrig (Hypoalbuminemia)	8 (50,0)
Bicarbonat, Serum niedrig	8 (50,0)
Herzrhythmusstörung	15 (93,8)
Verlängerung des QTc-Intervalls	15 (93,8)
Dermatologie/Haut	15 (93,8)
Ausschlag: Akne/akne-ähnlich	13 (81,3)
Dermatologie/Haut – Andere	12 (75,0)
Ausschlag/Schuppung	11 (68,8)
Magen-Darm	15 (93,8)
Diarrhö	15 (93,8)
Erbrechen	12 (75,0)
Übelkeit	11 (68,8)
Anorexie	10 (62,5)
Konstitutionelle Symptome	14 (87,5)
Müdigkeit (Asthenie, Lethargie, Unwohlsein)	11 (68,8)
Schmerz	14 (87,5)
Schmerz: Abdomen (nicht weiter spezifiziert)	10 (62,5)
Schmerz: Kopf/Kopfschmerz	10 (62,5)
Schmerz: Extremitäten	8 (50,0)
Infektion	13 (81,3)
Infektion - Andere	11 (68,8)
Blut/Knochenmark	12 (75,0)
Neutrophile/Granulozyten (ANC/AGC)	8 (50,0)
Herz allgemein	11 (68,8)
Hypertonie	10 (62,5)

CTC-Kategorie CTC-Begriff	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Endokrin	10 (62,5)
Schilddrüsenfunktion, niedrig (Hypothyreose)	10 (62,5)

AGC: absolute Granulozytenzahl, ALT: Alanin-Aminotransferase, ANC: absolute Neutrophilenzahl, AST: Aspartat-Aminotransferase, SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, SGOT: Serum-Glutamatoxalacetat-Transaminase

Dosislimitierende Toxizitäten (DLT)

Dosislimitierende Toxizitäten sind definiert als das Auftreten von eins der folgenden Ereignisse:

1. Eine hämatologische DLT ist eine niedrige Neutrophilen- oder Plättchenanzahl klassifiziert als Grad 3 bei 2 aufeinanderfolgenden Laboruntersuchungen, als Grad 4 bei einmaligen Auftreten oder als Grad 3 oder 4 der Hämolyse, wenn es in Abhängigkeit von Vandetanib beurteilt wird;
2. Ein nicht-hämatologischen DLT ist jeder Grad 3 oder höher, mit Ausnahme von Übelkeit oder Erbrechen durch eine symptomkontrollierende Behandlung mit Antiemetika innerhalb von 48 Stunden, tumorbedingten Durchfall oder durch eine symptomkontrollierende Behandlung gegen Durchfall innerhalb von 48 Stunden, erhöhtes Level von Serumtransaminase, die innerhalb von 7 Tagen auf Grad 2 oder weniger zurückgeht (wenn dies wiederkehrt sobald das Medikament wieder eingesetzt wird, dann wird es als DLT klassifiziert), asymptomatische Elektrolytanomalien korrigierbar auf Grad 2 oder weniger innerhalb von 48 Stunden, eine Infektion mit oder ohne Neutropenie oder mit unbekannter absoluten Neutrophilenzahl, febrile Neutropenie.
3. Eine Hypertonie-DLT ist definiert als diastolischer Blutdruck (DBP) von > 25 mmHg oberhalb der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) nach Alter und Geschlecht auf mindestens 2 von 3 Messungen definiert, ein DBP über ULN (aber nicht > 25 mmHg über ULN), der innerhalb von 14 Tagen nicht durch einen Einzelwirkstoff im Rahmen einer antihypertensiven Therapie in seinen Normalbereich zurückgeht, Grad ≥ 4 Hypertonie.
4. Eine DLT durch Verlängerung des nach Herzfrequenz korrigierten QT-Intervalls nach Bazett Methode (QTcB) (mit Elektrolyten innerhalb oder korrigiert innerhalb des Normalbereichs) ist definiert als ein einzelner QTcB-Wert von ≥ 550 ms oder einer Zunahme von ≥ 100 msec im Vergleich zum Baseline-Wert oder zwei aufeinanderfolgende Elektrokardiogrammmessungen (EKG), die in einem Abstand von 48 Stunden voneinander liegen und folgende Kriterien erfüllen: QTcB ≥ 500 ms, aber < 550 ms oder; eine Erhöhung des QTcB ≥ 60 msec, aber < 100 ms vom Baseline-Wert zu einem QTcB Wert ≥ 480 msec.

Da es sich bei der pädiatrischen Studie 98 um eine nicht-vergleichende, monozentrische, kombinierte Open-Label-Studie der Phase I/II handelt, also eine Dosisfindungsstudie, ist Diarrhö als primär dosislimitierende Toxizität definiert. Sobald ein Patient durch die Behandlung und/oder durch eine Dosissteigerung von Vandetanib Diarrhö aufweist, muss die Dosis entsprechend des Nomogramms (s. Tabelle 4-34) reduziert werden.

Es liegt eine maximal tolerierbare Dosierung von Vandetanib vor, wenn eine DLT bei ≥ 2 Patienten zu ein oder zwei Dosisstärken (100 und 150 mg/m²/Tag) während der Intra-Patienten-Dosiseskalation beobachtet wird. Das Ziel dieser Dosiseskalation besteht darin, dass sichergestellt wird, dass die empfohlene Dosis von Erwachsenen von 300 mg/Tag (etwa 150 mg/m²/Tag) für Jugendliche und Kinder verträglich ist.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der dosislimitierenden Toxizitäten (DLT)

Patient (Alter in Jahren)	Original-Dosis	Dosis vor Eskalation/Reduktion	Eskalierte/reduzierte Dosis	DLT bevorzugte Begriffe	DLT-Details
1 (15,4)	100 mg/m ²	150 mg/m ²	100 mg/m ²	Diarrhö	Dieser Patient hatte am 20.09.2007 an Tag 7 im Zyklus 3 eine Grad 3 Diarrhö-DLT, nachdem mit 150 mg/m ² der Zyklus 3 begonnen wurde. Die Dosis wurde auf 100 mg/m ² (Zyklus 3, Tag 13) reduziert. Der Patient verblieb auf dieser Dosis für 3 Zyklen.
1 (15,4)	100 mg/m ²	100 mg/m ²	67 mg/m ²	Diarrhö	Dieser Patient hatte am 30.12.2007 an Tag 24 im Zyklus 6 eine Grad 3 Diarrhö-DLT. In dem Zeitraum vom 03.01.2008 bis 16.02.2008 gab es keine gemeldeten Dosierungen. Am 17.02.2008 wurde die Dosierung mit einer reduzierten Dosis von 67 mg/m ² wiederaufgenommen (Zyklus 7). Der Patient verblieb auf dieser Dosis bis zu seinem Studienabbruch am 25.05.2011.
7 (17,3)	100 mg/m ²	100 mg/m ²	70 mg/m ²	Nicht verfügbar	Dieser Patient hatte eine Dosisreduktion auf 70 mg/m ² an Tag 13 im Zyklus 3. Für diesen Patienten wurden keine UE berichtet, die als DLT gekennzeichnet sind. ^a
8 (12,1)	100 mg/m ²	100 mg/m ²	63 mg/m ²	Diarrhö	Dieser Patient hatte am 14.05.2009 an Tag 2 im Zyklus 2 eine Grad 3 Diarrhö-DLT. In dem Zeitraum vom 14.05.2009 bis 15.05.2009 gab es keine gemeldeten Dosierungen. Am 16.05.2009 wurde die Dosierung mit einer reduzierten Dosis von 63 mg/m ² wiederaufgenommen (Zyklus 2, Tag 4). Der Patient verblieb für 15 Tage bis zum 30.05.2009 auf dieser Dosis.
8 (12,1)	100 mg/m ²	63 mg/m ²	42 mg/m ²	Diarrhö	Dieser Patient hatte am 31.05.2009 an Tag 19 im Zyklus 2 eine Grad 3 Diarrhö-DLT. In dem Zeitraum vom 30.05.2009 bis 07.06.2009 gab es keine gemeldeten Dosierungen. Am 08.06.2009 wurde die Dosierung mit einer reduzierten Dosis von 42 mg/m ² wiederaufgenommen (Zyklus 2, Tag 27). Der Patient verblieb für 72 Tage bis zum 18.06.2009 auf dieser Dosis.

Patient (Alter in Jahren)	Original- Dosis	Dosis vor Eskalation/ Reduktion	Eskalierte/ reduzierte Dosis	DLT bervorzug- te Begriffe	DLT-Details
8 (12,1)	100 mg/m ²	42 mg/m ²	42 mg/m ² alle 2 Tage	Diarrhö	Dieser Patient hatte am 19.08.2009 an Tag 15 im Zyklus 5 eine Grad 2 Diarrhö-DLT. In dem Zeitraum vom 19.08.2009 bis 01.09.2009 gab es keine gemeldeten Dosierungen. Am 02.09.2009 wurde die Dosierung mit einer reduzierten Dosis von 42 mg/m ² alle 2 Tage wiederaufgenommen (Zyklus 6). Der Patient verblieb für 15 Tage bis zum 07.06.2011 auf dieser Dosis (Ende von Zyklus 28).
8 (12,1)	100 mg/m ²	42 mg/m ²	21 mg/m ² alle 2 Tage	Diarrhö	Dieser Patient hatte Dosisreduktion auf 21 mg/m ² alle 2 Tage zu Beginn von Zyklus 29. Für diesen Patienten wurden keine UE berichtet, die als DLT gekennzeichnet sind.
<p>^a Die Dosisreduktion von Patient 7 erfolgt aufgrund von Diarrhö, jedoch sind die Daten zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verfügbar. DLT: Dosislimitierende Toxizität (DLT)</p>					

Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Toxizitätsgrad

Dreizehn pädiatrische Patienten (81,3 %) weisen UE mit CTCAE-Grad 3 oder höher auf. Die häufigsten berichteten Ereignisse sind Diarrhö (7 Patienten [43,8 %]), ALT/ SGPT-Erhöhungen (4 Patienten [25,0 %]) und AST/SGOT-Erhöhungen (3 Patienten [18,8 %]).

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; berichtet von mehr als 1 Patient) mit CTC-Kategorie und CTC-Begriff

CTC-Kategorie CTC-Begriff	Anzahl der Patienten (%) (N = 16)
Irgendein UE	13 (81,3)
Magen-Darm	9 (56,3)
Diarrhö	7 (43,8)
Dehydrierung	2 (12,5)
Erbrechen	2 (12,5)
Metabolie/Labor	5 (31,3)
ALT/ SGPT hoch	4 (25,0)
AST/ SGOT hoch	3 (18,8)
Calcium, Serum niedrig (Hypocalcämie)	2 (12,5)
Schmerz	5 (31,3)
Schmerz: Abdomen (nicht weiter spezifiziert)	2 (12,5)
Schmerz: Kopf/Kopfschmerz	2 (12,5)
Herzrhythmusstörung	2 (12,5)
Verlängerung des QTc-Intervalls	2 (12,5)
<p>Patienten mit mehreren UE mit einem CTCAE-Grad 3 oder höher wurden für jede CTC-Kategorie und CTC-Begriff nur einmal gezählt. Die Anzahl der Patienten (%) mit UE wurden absteigend nach Häufigkeit für CTC-Kategorie und CTC-Begriff sortiert. Alle UE-Begriffe wurden entsprechend der <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> Version 3.0 kodiert.</p> <p>UE: unerwünschtes Ereignis; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTC: Allgemeine Toxizitätskriterien; QTc: korrigiertes QT-Intervall; SGOT: Serum-Glutamat-oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase.</p>	

Todesfälle

Keiner der pädiatrischen Patienten ist während der Studiendauer verstorben.

Patient 3, mit einem RET-Polymorphismus, ist 2 Monate nach seiner aMTC-Erstdiagnose in die Studie eingetreten. Aufgrund von erhöhten CEA-Werten im Vergleich zu Baseline und klinischer Progression an den zervikalen Wirbelkörpern hat Patient 3 die Behandlung mit Vandetanib abbrechen müssen und verstarb 8 Monate nach der Erstdiagnose aufgrund einer Krankheitsprogression [36]. Patient 3 wird nicht als Todesfall im CSR aufgeführt, weil die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ca. 2 Monate nach Behandlungsabbruch widerrufen wurde (s. Appendix 12.2.1 Listing of Patient Disposition [38]). Demnach war eine Nachverfolgung und Erhebung personenbezogener Daten im Rahmen der Studie gesetzlich nicht mehr erlaubt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Nur ein pädiatrischer Patient (Patient 2) weist SUE auf. Der Patient hat insgesamt 3 SUE in den CTC-Kategorien Hepatobiliär/Pankreas (Leberfunktionsstörung/-ausfall [klinisch]), Schmerz (Abdomen nicht näher spezifiziert) und Magen-Darm (Obstruktion, Magen-Darm: Gallenblase). Alle 3 SUE haben eine Dosisunterbrechung zur Folge gehabt und konnten anschließend wieder behoben werden. Keines der SUE steht nach Ansicht des Prüfarztes im kausalen Zusammenhang mit der Studienbehandlung Vandetanib.

Tabelle 4-60: Auflistung der Patienten, die ein SUE außer Tod aufweisen

Patient (Alter in Jahren) m/w	CTC-Kategorie CTC-Term	Zeit seit Behand- lungsbeginn bis Einsetzen von SUE (Tage)	Dauer des SUE, wenn beho- ben (Tage)	Aktion in Bezug auf Studien- behandlung	Kausalität (nach Ansicht des Prüfarztes)
2 (17) m	Hepatobiliär/Pankreas Leberfunktionsstörung/- ausfall (klinisch)	353	5	Regime unterbrochen	Unwahr- scheinlich
	Schmerz Abdomen nicht näher spezifiziert	353	23	Regime unterbrochen	Unwahr- scheinlich
	Magen-Darm Obstruktion, Magen-Darm: Gallenblase	354	6	Regime unterbrochen	Unwahr- scheinlich
Anmerkung: Alle SUE-Begriffe werden entsprechend der <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> Version 3.0 kodiert. CTC: Allgemeine Toxizitätskriterien, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Es gibt keine Behandlungsabbrüche während der pädiatrischen Studie 98 aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Weitere wesentliche unerwünschte Ereignisse

In der pädiatrischen Studie 98 werden keine anderen UE als bedeutende UE klassifiziert.

Veränderungen der Vitalfunktionen und des Elektrokardiogramms (EKG) im Laufe der Zeit

Es können keine signifikanten Veränderungen im EKG-Profil der pädiatrischen Patienten, inklusive der Herzfrequenz und des QT-Intervalls, festgestellt werden. Obwohl keiner der Patienten eine QT-Verlängerung entsprechend der Definition im Protokoll entwickelt hat, weisen 2 Patienten ein QTcB-Intervall > 500 Millisekunden (ms) auf.

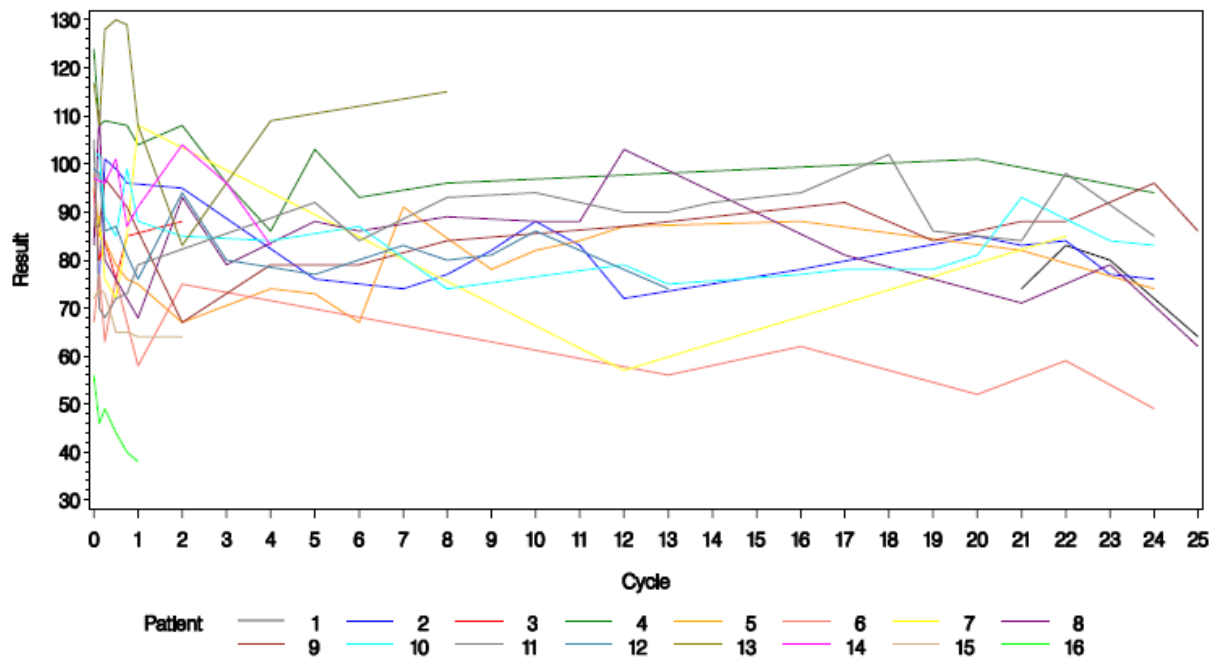


Abbildung 4-11: Patientenprofile der EKG-Daten – Herzfrequenz (Schläge/Min)

Tabelle 4-61: Übersicht der EKG-Daten (Herzfrequenz) über die Zeit

Zeitpunkt	Patientenzahl n	Schläge pro Minute		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Baseline	14	96	56; 124	83; 102
Zyklus 1, Tag 3	14	86	46; 111	77; 102
Zyklus 1, Tag 7	15	84	49; 128	73; 97
Zyklus 1, Tag 14	13	79	44; 130	72; 94
Zyklus 1, Tag 21	14	85	40; 129	73; 96
Zyklus 1, Tag 28	13	79	38; 108	68; 91
Zyklus 2, Tag 28	12	87	64; 108	71; 95
Zyklus 3, Tag 28	4	88	79; 96	80; 96
Zyklus 4, Tag 28	6	84	74; 109	79; 86
Zyklus 5, Tag 28	6	83	73; 103	76; 92
Zyklus 6, Tag 28	7	86	67; 112	79; 93
Zyklus 7, Tag 28	3	83	74; 91	-
Zyklus 8, Tag 28	8	87	74; 115	79; 95
Zyklus 9, Tag 28	3	81	78; 82	-
Zyklus 10, Tag 28	5	88	82; 94	86; 88
Zyklus 11, Tag 28	4	86	83; 92	84; 90
Zyklus 12, Tag 28	7	87	57; 103	72; 90
Zyklus 13, Tag 28	4	75	56; 90	65; 83
Zyklus 14, Tag 28	1	92	-	-
Zyklus 16, Tag 28	6	83	62; 94	77; 91
Zyklus 17, Tag 28	3	81	78; 92	-
Zyklus 18, Tag 28	1	102	-	-
Zyklus 19, Tag 28	3	84	78; 86	-
Zyklus 20, Tag 28	5	85	52; 101	81; 86
Zyklus 21, Tag 28	7	83	71; 93	74; 88
Zyklus 22, Tag 28	6	85	59; 98	83; 88
Zyklus 23, Tag 28	4	80	77; 84	78; 82
Zyklus 24, Tag 28	7	83	49; 96	74; 94
Zyklus 25, Tag 28	3	64	62; 86	-
Zyklus 26, Tag 28	1	82	-	-
Zyklus 27, Tag 28	2	63	54; 71	-
Zyklus 28, Tag 28	4	81	79; 95	80; 89
Zyklus 29, Tag 28	1	82	-	-
Zyklus 31, Tag 28	1	78	-	-

Zeitpunkt	Patientenzahl n	Schläge pro Minute		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Zyklus 32, Tag 28	1	95	-	-
Zyklus 33, Tag 28	1	84	-	-
Zyklus 34, Tag 28	2	87	86; 88	-
Zyklus 35, Tag 28	2	87	85; 88	-
Zyklus 36, Tag 28	4	77	69; 93	69; 86
Zyklus 37, Tag 28	4	85	75; 86	75; 86
Zyklus 38, Tag 28	3	75	74; 85	-
Zyklus 39, Tag 28	2	65	48; 81	-
Zyklus 40, Tag 28	3	97	86; 110	-
Zyklus 41, Tag 28	2	77	73; 80	-
Zyklus 42, Tag 28	2	74	67; 80	-
Zyklus 43, Tag 28	1	79	-	-
Zyklus 44, Tag 28	3	83	65; 92	-
Zyklus 45, Tag 28	2	86	83; 88	-
Zyklus 46, Tag 28	1	81	-	-
Zyklus 48, Tag 28	1	84	-	-
Zyklus 49, Tag 28	1	80	-	-

Min: Minimum, Max: Maximum, Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil
Die Beurteilung post-Baseline schließt an den nächsten Visitetermin an (berechnet ab dem ersten Tag der Dosierung) und wurde zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Übersicht der EKG-Daten (QT-Intervall) über die Zeit

Zeitpunkt	Patientenzahl n	QT-Intervall (ms)		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Baseline	14	346	320; 412	325; 370
Zyklus 1, Tag 3	14	362	328; 432	344; 384
Zyklus 1, Tag 7	15	372	308; 420	352; 384
Zyklus 1, Tag 14	13	384	304; 432	363; 388
Zyklus 1, Tag 21	15	392	316; 458	352; 401
Zyklus 1, Tag 28	14	400	340; 468	368; 408
Zyklus 2, Tag 28	12	388	332; 484	370; 420
Zyklus 3, Tag 28	6	378	344; 428	364; 388
Zyklus 4, Tag 28	6	396	316; 408	380; 404
Zyklus 5, Tag 28	7	374	330; 392	348; 388
Zyklus 6, Tag 28	7	384	312; 440	360; 408
Zyklus 7, Tag 28	5	380	368; 388	378; 384
Zyklus 8, Tag 28	8	388	320; 435	358; 412
Zyklus 9, Tag 28	4	364	353; 384	358; 375
Zyklus 10, Tag 28	6	369	332; 406	361; 374
Zyklus 11, Tag 28	6	357	324; 394	339; 384
Zyklus 12, Tag 28	7	396	360; 436	364; 424
Zyklus 13, Tag 28	6	385	349; 432	376; 428
Zyklus 14, Tag 28	3	396	366; 412	-
Zyklus 15, Tag 28	4	370	353; 384	359; 380
Zyklus 16, Tag 28	7	388	368; 416	376; 404
Zyklus 17, Tag 28	5	384	352; 404	371; 396
Zyklus 18, Tag 28	4	374	328; 404	346; 394
Zyklus 19, Tag 28	3	408	356; 410	-
Zyklus 20, Tag 28	6	377	344; 424	350; 404
Zyklus 21, Tag 28	7	378	368; 408	376; 400
Zyklus 22, Tag 28	7	372	322; 415	366; 404
Zyklus 23, Tag 28	6	379	348; 443	351; 400
Zyklus 24, Tag 28	8	391	364; 456	366; 404
Zyklus 25, Tag 28	5	400	376; 424	388; 404
Zyklus 26, Tag 28	1	380	-	-
Zyklus 27, Tag 28	5	398	337; 485	376; 400
Zyklus 28, Tag 28	6	373	356; 416	372; 380
Zyklus 29, Tag 28	2	380	375; 384	-

Zeitpunkt	Patientenzahl n	QT-Intervall (ms)		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Zyklus 31, Tag 28	3	368	360; 384	-
Zyklus 32, Tag 28	2	364	360; 368	-
Zyklus 33, Tag 28	2	398	388; 408	-
Zyklus 34, Tag 28	2	374	364; 384	-
Zyklus 35, Tag 28	3	368	366; 376	-
Zyklus 36, Tag 28	4	394	356; 416	372; 408
Zyklus 37, Tag 28	4	369	356; 432	361; 402
Zyklus 38, Tag 28	3	388	360; 392	-
Zyklus 39, Tag 28	2	373	370; 376	-
Zyklus 40, Tag 28	3	352	312; 356	-
Zyklus 41, Tag 28	2	396	392; 400	-
Zyklus 42, Tag 28	2	386	378; 394	-
Zyklus 43, Tag 28	1	370	-	-
Zyklus 44, Tag 28	3	384	364; 396	-
Zyklus 45, Tag 28	2	366	364; 368	-
Zyklus 46, Tag 28	1	366	-	-
Zyklus 48, Tag 28	1	380	-	-
Zyklus 49, Tag 28	1	368	-	-

Min: Minimum, Max: Maximum, Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil
Die Beurteilung post-Baseline schließt an den nächsten Visitetermin an (berechnet ab dem ersten Tag der Dosierung) und wurde zusammengefasst.

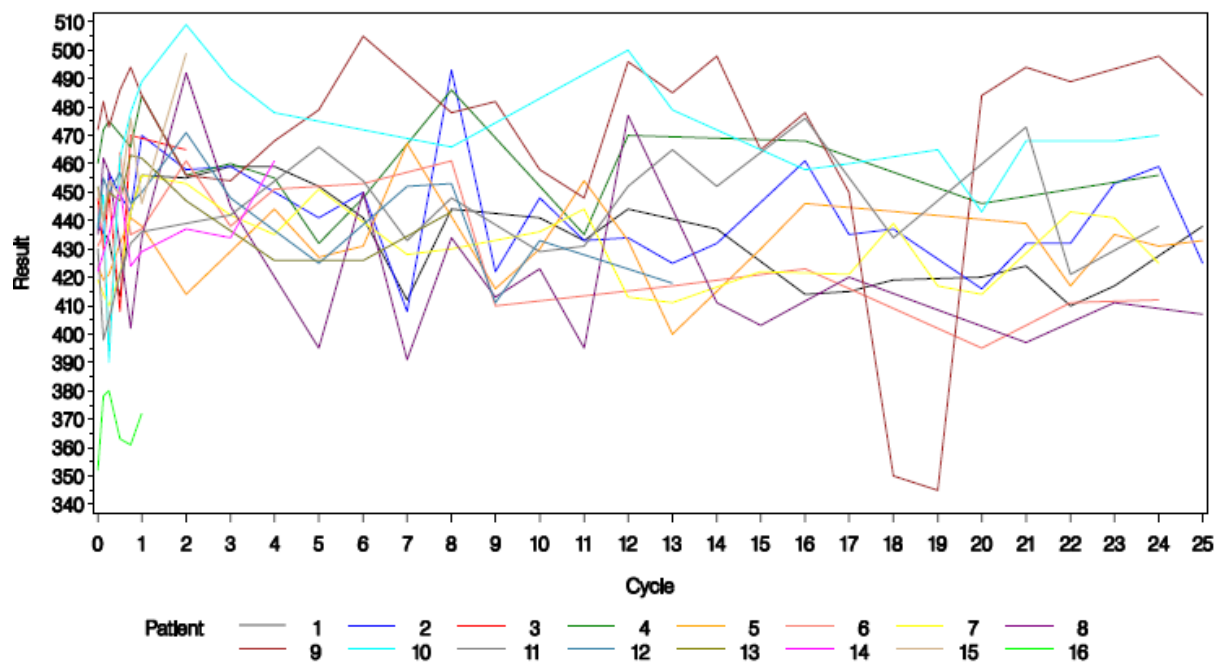


Abbildung 4-12: Patientenprofile der EKG-Daten – QTc-Intervall (ms)

Tabelle 4-63: Übersicht der EKG-Daten (QT_c-Intervall) über die Zeit

Zeitpunkt	Patientenzahl n	QT-Intervall (ms)		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Baseline	16	437	352; 472	427; 450
Zyklus 1, Tag 3	15	436	378; 482	419; 455
Zyklus 1, Tag 7	16	443	380; 475	408; 456
Zyklus 1, Tag 14	15	447	363; 486	421; 457
Zyklus 1, Tag 21	16	443	361; 494	434; 468
Zyklus 1, Tag 28	15	450	372; 489	436; 470
Zyklus 2, Tag 28	14	457	414; 509	453; 471
Zyklus 3, Tag 28	11	448	434; 490	442; 459
Zyklus 4, Tag 28	9	455	426; 478	444; 461
Zyklus 5, Tag 28	9	441	395; 479	427; 452
Zyklus 6, Tag 28	10	450	426; 505	441; 454
Zyklus 7, Tag 28	7	428	391; 457	408; 452
Zyklus 8, Tag 28	11	453	430; 493	443; 478
Zyklus 9, Tag 28	6	415	410; 482	411; 422
Zyklus 10, Tag 28	8	435	423; 458	430; 445
Zyklus 11, Tag 28	8	434	395; 454	432; 446
Zyklus 12, Tag 28	9	452	413; 500	434; 477
Zyklus 13, Tag 28	8	422	400; 485	414; 472
Zyklus 14, Tag 28	5	437	411; 498	432; 452
Zyklus 15, Tag 28	4	426	403; 465	413; 448
Zyklus 16, Tag 28	8	460	414; 478	435; 472
Zyklus 17, Tag 28	6	428	415; 460	420; 450
Zyklus 18, Tag 28	5	434	350; 439	419; 437
Zyklus 19, Tag 28	3	417	345; 465	-
Zyklus 20, Tag 28	7	420	395; 484	414; 446
Zyklus 21, Tag 28	7	439	397; 494	424; 473
Zyklus 22, Tag 28	7	421	410; 489	411; 443
Zyklus 23, Tag 28	6	438	411; 468	417; 453
Zyklus 24, Tag 28	8	447	412; 498	428; 465
Zyklus 25, Tag 28	5	433	407; 484	425; 438
Zyklus 26, Tag 28	1	444	-	-
Zyklus 27, Tag 28	5	435	429; 460	433; 445
Zyklus 28, Tag 28	6	444	430; 477	435; 452
Zyklus 29, Tag 28	2	437	425; 449	-

Zeitpunkt	Patientenzahl n	QT-Intervall (ms)		
		Median	Min; Max	Q1; Q3
Zyklus 31, Tag 28	3	432	415; 438	-
Zyklus 32, Tag 28	2	450	447; 453	-
Zyklus 33, Tag 28	2	424	417; 430	-
Zyklus 34, Tag 28	2	451	441; 460	-
Zyklus 35, Tag 28	3	446	404; 447	-
Zyklus 36, Tag 28	4	444	423; 447	433; 446
Zyklus 37, Tag 28	4	434	408; 449	416; 447
Zyklus 38, Tag 28	3	428	412; 438	-
Zyklus 39, Tag 28	2	413	406; 420	-
Zyklus 40, Tag 28	3	426	422; 447	-
Zyklus 41, Tag 28	2	447	432; 462	-
Zyklus 42, Tag 28	2	426	416; 435	-
Zyklus 43, Tag 28	1	404	-	-
Zyklus 44, Tag 28	3	451	404; 452	-
Zyklus 45, Tag 28	2	437	428; 445	-
Zyklus 46, Tag 28	1	425	-	-
Zyklus 48, Tag 28	1	450	-	-
Zyklus 49, Tag 28	1	425	-	-

Min: Minimum, Max: Maximum, Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil
Die Beurteilung post-Baseline schließt an den nächsten Visitetermin an (berechnet ab dem ersten Tag der Dosierung) und wurde zusammengefasst.

4.3.2.3.3.8 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.**

Im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung der pädiatrischen Studie 98 sind *a priori* keine Subgruppenanalysen vorgesehen, denn die Studie wurde nach den Vorgaben der EMA im Einklang mit der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 als kombinierte Phase I/II geplant mit dem Ziel so wenige Kinder wie möglich einer klinischen Prüfung auszusetzen. Im vorliegenden Dossier werden keine zusätzlichen Subgruppen post-hoc berechnet.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden für die vorliegende Nutzenbewertung im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht nur methodisch, sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Vandetanib geschlechts- oder altersspezifisch ist.
- Darüber hinaus liegt das Alter der Patienten im Mittel bei 14,2 Jahren. In den einzelnen Kohorten, entsprechend des Leitfadens *International Council for Harmonisation (ICH) E11* für pädiatrische Populationen der EMA [32], sind die Patientenzahlen für eine Subgruppenanalyse zu gering bzw. entsprechen fast der Studienpopulation (2 – 11 Jahre: 1 Patient, 12 – 18 Jahre: 15 Patienten).
- Alle Patienten weisen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (inoperables, rezidiviertes oder metastasiertes MTC), sodass keine weitere valide Einteilung nach Krankheitsschwere in dieser Indikation vorgenommen werden kann.
- Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine monozentrische Studie, sodass sich eine Subgruppenanalyse nach Zentrums- und Ländereffekten erübrigt.

Für die Bewertung von Vandetanib werden aus diesen Gründen keine Subgruppenanalysen herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die pädiatrische Studie 98 hat zum Ziel die Aktivität von Vandetanib bei täglicher oraler Gabe bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC zu beurteilen und als Grundlage für den Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population zu dienen. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 17. Juli 2011 wurden insgesamt 16 pädiatrische Patienten mit Vandetanib behandelt. Trotz der geringen Größe der Behandlungsgruppe als Folge der Seltenheit der Erkrankung, insbesondere bei Jugendlichen und Kindern, sowie der verlängerten Zeit, die erforderlich war, um genügend Patienten in die pädiatrische Studie 98 aufzunehmen, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie repräsentativ für die pädiatrische Population sind [5, 40].

Die pädiatrische Studie 98 ist die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahre und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die den Anforderungen der EMA an den pädiatrischen Prüfplan (PIP) und der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 entspricht.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der pädiatrischen Studie 98 ist der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als Mortalitätsendpunkt erhoben. Während der Studiendauer verstarb keines der Kinder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts unter der Behandlung von Vandetanib. Allerdings verstarb ein Patient (Patient 3) nach Abbruch der Studie aufgrund von Krankheitsprogression [36]. Patient 3 wird nicht als Todesfall im CSR aufgeführt, weil die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ca. 2 Monate nach Behandlungsabbruch widerrufen wurde. Demnach war eine Nachverfolgung und Erhebung personenbezogener Daten im Rahmen der Studie gesetzlich nicht mehr erlaubt.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt [38]. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen gemessene ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % (bzw. 28 % bei der genäherten Zielpopulation) vereinbar ist [39]. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist durch das Ansprechen von 7 der 16 Patienten, also insgesamt 43,8 %, belegt. Somit ist die ORR von Kindern und Jugendlichen mit aMTC vergleichbar zu der ORR der erwachsenen Patientenpopulation.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Neben dem primären Endpunkt ORR der pädiatrischen Studie 98 stützen weitere sekundäre Endpunkte, darunter auch PFS, die Wirksamkeit von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC.

Insgesamt weisen nur 4 Kinder (25 %) während der Studie 98 eine Krankheitsprogression auf. Die mittlere PFS-Zeit beträgt ca. 46 Monate. Obwohl das mediane PFS für Vandetanib in der Erwachsenen-Studie 58 (D4200C00058) nicht berechnet werden kann, wird ein geschätztes medianes PFS (unter Verwendung des Weibull-Modells) von 30,5 Monate für erwachsene Patienten (bzw. 28 Monate für die genäherte Zielpopulation) prognostiziert [39]. Dies zeigt, dass das mediane PFS für Vandetanib in der pädiatrischen Studie 98 im Vergleich zur Erwachsenen-Studie 58 ein gleichwertiges klinisches Ausmaß hat.

Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN)

Von den 15 Jugendlichen und Kindern, für die Daten vorliegen, haben 14 (93,3 %) eine Verringerung der Tumorgroße und somit Verbesserung der Erkrankung im Vergleich zu Baseline. Darüber hinaus sind die meisten Kinder (12 Patienten [75,0 %]) Responder basierend auf den CTN-Daten und die Hälfte der Patienten (8 Patienten [50,0 %]) waren Responder basierend auf den CEA-Daten. Eine Veränderung der Tumorbiomarker-Levels von CTN und CEA ist als Nachweis für den Progress der Tumorerkrankung international anerkannt und wird weltweit auf diese Weise durchgeführt. Dadurch ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist. In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Ansprechen der CTN- und CEA-Level der pädiatrischen Population vergleichbar ist zu dem Ansprechen der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie 58 (Gesamtpopulation CTN: 68,0 %, CEA: 48,5 %; genäherte Zielpopulation CTN: 66,7 %, CEA: 44,4 %) [39].

Veränderung der tumorbedingten Diarrhö

Zwei Kinder (12,5 %) haben zu Beginn der Studie 98 bei der Registrierung CTN-vermittelte Diarrhö (≥ 5 wässrige Stuhlgänge pro Tag). Somit sind nur 2 Patienten (12,5 %) für das Ansprechen bzgl. ihrer Diarrhö-Daten auswertbar. Keiner der beiden Patienten hat ein vollständiges Ansprechen (CR) erreicht. Die Diarrhö-Daten wurden in Patienten-Tagebüchern von den Jugendlichen und Kindern oder deren Eltern aufgezeichnet und sind nicht datenbankbasiert; daher sind keine Quellentabellen oder Auflistungen verfügbar, um diese Daten zusammenzufassen oder eine weitere Bewertung für diesen Endpunkt vorzunehmen.

Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichen die Jugendliche und Kinder durch die Behandlung mit Vandetanib eine mediane Behandlungsdauer von 24,6 Monaten. Insgesamt kann gezeigt werden, dass eine Anfangsdosis von 100 mg/m²/Tag mit Option auf eine Dosisescalation von 150 mg/m²/Tag nach Zyklus 2 von den Jugendlichen und Kindern gut vertragen wird. Alle

pädiatrischen Patienten weisen während der Studie 98 mindestens ein UE auf und für einen Patienten sind insgesamt 3 SUE dokumentiert: Hepatobiliär/Pankreas (Leberfunktionsstörung/-ausfall [klinisch]), Schmerz (Abdomen nicht näher spezifiziert) und Magen-Darm (Obstruktion, Magen-Darm: Gallenblase). Jedoch steht keines dieser SUE aus Sicht des behandelnden Prüfarztes im Zusammenhang mit der Behandlung von Vandetanib.

Die häufigsten berichteten UE während der Studie sind Diarrhö, verlängertes QTc-Intervall, Erhöhung von ALT/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und Hautausschlag: Akne oder akne-ähnlich.

Dreizehn pädiatrische Patienten weisen UE mit CTCAE-Grad 3 oder höher auf. Die häufigsten berichteten UE mit Toxizitätsgrad umfassen Diarrhö, ALT/ SGPT-Erhöhungen und AST/SGOT-Erhöhungen.

Die berichteten UE während der pädiatrischen Studie 98 sind mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Vandetanib aus der erwachsenen Population konsistent. Es sind keine klinisch signifikanten Ergebnisse in der Hämatologie, klinischen Chemie, Urinanalyse, Vitalfunktionen, EKGs oder körperliche Befunde festzustellen. Basierend auf den Ergebnissen der MRTs von Kniewachstumsplatten zeigen alle Jugendlichen und Kinder ein lineares Wachstum unter der Behandlung mit Vandetanib während der gesamten Studiendauer.

Für keinen der Patienten ist ein Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Eintreten des Todes während der Studiendauer dokumentiert.

Fazit

Die Ergebnisse der Studie 98 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie 58 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Veränderung der Tumorbiomarker (CTN, CEA) deutlich.

Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit aMTC, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren auffälligen Nebenwirkungen bei den pädiatrischen Patienten im Vergleich zu den erwachsenen Patienten vermehrt aufgetreten.

In der Gesamtschau sind das klinische Ausmaß und der Nutzen durch die Behandlung mit Vandetanib von Erwachsenen auf die Jugendlichen und Kinder mit aMTC übertragbar [5].

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.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der europäischen Kommission werden derzeit mehr als 50 % der Kinder mit Arzneimitteln behandelt, die an Kindern nicht geprüft wurden und für diese Patientenpopulation auch nicht zugelassen sind [2, 3]. Bei Vandetanib handelt es sich um das erste onkologische Kinderarzneimittel, das zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen wurde.

Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebietes von Vandetanib wird zum einen auf der pädiatrischen, nicht-vergleichenden, monozentrischen, kombinierte Open-Label-Studie der Phase I/II (Studie 98) begründet und zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie 58 auf die pädiatrische Population der Studie 98.

Förderung der Entwicklung von Kinderarzneimitteln

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in Bezug auf die fehlenden Therapiemöglichkeiten und dem hohen Risikopotential von *off label* und *unlicensed use* bei Jugendlichen und Kindern wurde die EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 für Kinderarzneimittel verabschiedet. Zweck dieser Verordnung ist es, die Entwicklung und die Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln zu erleichtern und zu gewährleisten, dass diese im Rahmen ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschungsarbeiten entwickelt und eigens für die pädiatrische Verwendung genehmigt werden. Zugleich sollen die über die Verwendung von Arzneimitteln verfügbaren Informationen verbessert werden. Diese Ziele sollten verwirklicht werden, ohne die Gruppe der Jugendlichen und Kinder unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen [4]. Im Rahmen dieser EU-Kinderverordnung ist es seit dem 26. Juli 2008 verpflichtend für jedes neu zugelassene Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorzulegen.

Das pädiatrische Prüfkonzept von Vandetanib

Viele pädiatrische Erkrankungen treten relativ selten auf, so auch aMTC, die Erkrankung für deren Behandlung Vandetanib zugelassen ist. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl an Patienten gestaltet sich daher oft sehr schwierig und wird noch zusätzlich erschwert durch die starke Heterogenität der verschiedenen Entwicklungsstufen (von Neugeborenen bis zu Jugendlichen). Daher stimmte der Pädiatriausschuss der EMA am 29. November 2013 einer Änderung des pädiatrischen Prüfplans bzgl. der Patientenzahl von ursprünglich 22 Patienten

auf 16 Patienten zu, da es nach Ansicht des Ausschusses illusorisch wäre eine höhere Patientenzahl in die Studie 98 einzuschließen [5].

Zudem befindet sich der kindliche Körper in Wachstums-, Entwicklungs- und Reifephasen und darf nicht unnötigen Therapien und Untersuchungen ausgesetzt werden, damit diese Prozesse nicht irreversibel negativ beeinflusst werden. Darüber hinaus sind Jugendliche und vielmehr noch (junge) Kinder nicht in gleichem Maße wie Erwachsene in der Lage, die mit der Studienteilnahme verbundenen Risiken und Belastungen abzuschätzen und sollten daher vor unnötigen klinischen Studien geschützt werden. Daher ist es das Ziel bei neuen – wie im Fall von Vandetanib – erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen (oder anderen pädiatrischen Teilpopulationen), zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen, „um weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden.“ [4]

Im Fall von Vandetanib wurde das zu bewertende Arzneimittel bereits bei Erwachsenen mit aMTC hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Auch wenn es grundsätzlich wünschenswert ist für die Zulassung und Nutzenbewertung gemäß § 35a eine verblindete, randomisierte, kontrollierte, direktvergleichende Studie durchzuführen, so ist es in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet weder ethisch vertretbar noch faktisch durchführbar. Daher prüfte und genehmigte der Pädiatrieausschuss der EMA das vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept (EMEA-000052-PIP01-07-M03) zu der Studie 98 am 03. November 2008 und stimmte einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans (P/0285/2013) am 29. November 2014 zu [6]. Darüber hinaus bewilligte die EMA den Extrapolationsplan für die Übertragung der klinischen Effekte von den Erwachsenen auf die pädiatrische Population aufgrund der identischen Pathophysiologie und forderte weder eine höhere Patientenzahl noch eine randomisierte, kontrollierte Studie [7].

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt es sich um eine monozentrische, offene, nicht-vergleichende Studie der Phase I/II. Sie stellt die bestverfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche mit aMTC dar, die letztendlich zur Zulassung von Vandetanib in der pädiatrischen Patientenpopulation geführt hat. Neben der Studie 98 existieren keine weiteren pädiatrischen Studien in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet und es sind auch keine weiteren Studien zu erwarten, da gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 „weltweit (...) unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ sind.

Die Studie in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgung in dem deutschen Versorgungskontext. Darüber hinaus entsprechen die Patientencharakteristika (Hautfarbe, Mutationsstatus etc.) ebenfalls der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC.

Somit liegt mit der pädiatrischen Studie 98 die höchste Evidenzstufe für das hier betrachtete Anwendungsgebiet vor. Die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind nach Angaben der EMA geeignet um die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen aus der Studie 58 auf die pädiatrische Population zu übertragen. Folglich sind auch die Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung von Vandetanib in der Erwachsenenindikation auf das hier vorliegende Verfahren zu übertragen.

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.

Die pädiatrische Studie 98 stellt die bestverfügbare Evidenz für die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit aMTC dar. Weiterhin wurde die Studie in einem spezialisierten Zentrum des *National Institutes of Health* (NIH) in den USA durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung können pädiatrische Patienten nur von sehr erfahrenen Ärzten in dafür speziell ausgerichteten Kliniken behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht den Anforderungen an pädiatrischen Studien und bildet

den deutschen Versorgungskontext ab. Darüber hinaus sind die Patientencharakteristika (Ethnie, Mutationsstatus etc.) mit der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe mit aMTC vergleichbar.

Evidenztransfer entsprechend der Anforderungen der EMA

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA [1] erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder zu übertragen. Aufgrund von limitierenden Umständen, wie z. B. geringe Patientenzahl und Seltenheit der Erkrankung, kann vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt

Die folgenden Kriterien basieren auf dem Konzept der Vergleichbarkeit (*similarity*) und bilden den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer:

- 1) Der Wirkmechanismus muss bei Kindern und Erwachsenen identisch sein
- 2) Das Erkrankungsbild bei Kindern darf sich nicht von dem der Erwachsenen unterscheiden
- 3) Die Wirksamkeit und Sicherheit muss von Erwachsenen auf Kinder übertragbar sein

Im Rahmen der größeren Änderung des Anwendungsgebietes aufgrund des pädiatrischen Prüfplans (PIP) von Vandetanib folgte die EMA diesem Evidenztransfer. Dabei wurden die Erkenntnisse aus der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population übertragen und führten am 16.12.2016 zur Zulassung von Vandetanib für die pädiatrische Population.

Der Wirkmechanismus ist identisch

Vandetanib ist die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption für Jugendliche und Kinder mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Dabei wirkt Vandetanib als ein selektiver und hochpotenter Inhibitor von mehreren Rezeptortyrosinkinasen (TKI) mit antitumoralen, antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften.

In Modul 2 ist dargelegt, dass Vandetanib in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet in der pädiatrischen Population den gleichen Wirkmechanismus entfaltet wie bei Erwachsenen. Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnis gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Das Erkrankungsbild unterscheidet sich nicht

Wie in Modul 3 beschrieben ist das fortgeschrittene MTC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine lebensbedrohliche und seltene Erkrankung. Das MTC unterteilt sich noch einmal in die sporadische und die erbliche hereditäre Form, die überwiegend bei Jugendlichen und Kindern auftritt, allerdings unterscheiden sie sich in ihrem Krankheitsbild kaum. Jugendliche und Kinder sind in der Regel von einem aggressiveren Erkrankungsbild und Krankheitsverlauf betroffen, da bei der hereditären Form die ursächliche Mutation bereits von Geburt an in allen C-Zellen vorliegt und sich somit deutlich früher manifestiert als die sporadischen Formen. Zwar sind Kinder aufgrund ihrer körperlichen Konstitution stärker betroffen, jedoch unterscheidet sich das Erkrankungsbild bzw. Krankheitsausprägung nicht. Somit ist das Erkrankungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit

Wie in Abschnitt 4.3.2.4 beschrieben ist das klinische Ausmaß von Vandetanib von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragbar. Die Ergebnisse der Studie 98 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie 58 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Veränderung der Tumorbiomarker (CTN, CEA) deutlich. Das konsistente Sicherheitsprofil wird anhand der dargestellten unerwünschten Ereignissen dargelegt.

Fazit

Damit sind alle Kriterien 1 bis 3 zur Übertragbarkeit der Daten für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder erfüllt.

Somit kann die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers, ob die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einen Zusatznutzen hat, beantwortet werden.

Da der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erkrankungsbild vergleichbar ist und die Ergebnisse ein vergleichbares klinisches Ausmaß haben, sind folglich auch die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Vandetanib in der Erwachsenenindikation auf die Kinder übertragbar. Aus methodischer Sicht ist keine Begründung für eine Schmälerung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population erkennbar. Das rechtfertigt mindestens einen geringen Zusatznutzen für Vandetanib. Dieses Vorgehen entspricht auch der Intention des Gesetzgebers im aktuellen Gesetzentwurf zu § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen

wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Darüber hinaus liegt neben dem vergleichbaren klinischen Ausmaß ein deutlich höherer therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen vor aufgrund der massiven Unterversorgung.

Vandetanib ist das erste zugelassene, onkologische Kinderarzneimittel zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Dadurch wird der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit, die derjenigen der Erwachsenen entspricht, zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um ein hochwertiges und qualitativ gleichbleibendes Arzneimittel, das nach den Regeln der GMP (*Good Manufacturing Practice*) hergestellt und überprüft wird. Durch die Zulassung ist eine kontinuierliche Überwachung der unerwünschten Nebenwirkungen und der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanz gesichert. Spezielle Fach- und Gebrauchsinformation sowie Informationsmaterial für Eltern und Betreuer stellen eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels sicher. Diese ganzen Maßnahmen, die erst durch die Durchführung von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Studien sowie durch die eigentliche Zulassung ermöglicht wird, reduzieren das Risikopotential von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit durch die Behandlung von Kindern mit *off label* oder *unlicensed* Medikation.

Aus diesem Grund ergibt sich über den geringen Zusatznutzen hinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren mit fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung	Beträchtlich

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.

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

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.

Entsprechend den Vorgaben in den Abschnitten 4.2.2.1 und 4.2.2.2 wurde sowohl in Studienregistern als auch in bibliografischen Datenbanken systematisch nach randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die zur Bewertung von Vandetanib herangezogen werden können. Die Suche ergab keine Treffer, sodass nach weiteren pädiatrischen Studien ohne Einschränkung des Studientyps recherchiert wurde. Das Ziel war es, die bestverfügbare Evidenz im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib zu finden und die Bewertung des Zusatznutzens darzustellen.

Die pädiatrische Studie 98 ist die einzige Studie, die gemäß der Selektionskriterien für die Nutzenbewertung von Vandetanib zur Behandlung bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahre und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einzuschließen ist. Dem kommt eine besondere Bedeutung zu, da Jugendliche und Kinder mit dieser Erkrankung bisher off label mit nicht speziell an Kindern geprüften Arzneimitteln behandelt wurden. Es sind neben der pädiatrischen Studie 98 keine weiteren Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet zu erwarten, da

gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 „weltweit (...) unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ sind. Darüber hinaus handelt es sich beim aMTC um eine äußerst seltene Erkrankung (orphan disease) bei Jugendlichen und Kindern.

Im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Vandetanib wurde gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ein pädiatrisches Prüfkonzept mit den Zulassungsunterlagen bei der EMA eingereicht. Der Pädiatrieausschuss der EMA prüfte und genehmigte das vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept (EMEA-000052-PIP01-07-M03) am 03. November 2008 und stimmte einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans (P/0285/2013) am 29. November 2014 zu [6].

Patienten unter 5 Jahren sind von dem pädiatrischen Prüfkonzept für Vandetanib befreit, da die Erkrankung sehr selten ist und in der Regel erst ab einem Alter von 5 Jahren diagnostiziert wird. Aus der Sicht der EMA ist eine Durchführung (*feasibility*) von klinischen Studien in der Altersklasse unter 5 Jahren nicht möglich.

Für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in der pädiatrischen Population ab 5 Jahren wurde eine monozentrische, nichtvergleichende, offene kombinierte Phase-I/II-Studie als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt. Eine randomisierte kontrollierte Studie wurde nicht gefordert. Am 29. November 2014 stimmte die EMA einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans zu, dass 16 anstatt wie ursprünglich angedacht 21 Patienten für die Studie rekrutiert werden müssen. Die EMA bestätigte, dass eine höhere Patientenzahl für die Durchführung der Studie illusorisch wäre. Die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie ist mit so wenigen Patienten faktisch nicht umsetzbar [6].

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.

Entfällt. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

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.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Für die Bewertung von Vandetanib werden Endpunkte bezüglich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit untersucht. Da die Herleitung des Zusatznutzens für die pädiatrische Population auf einem Evidenztransfer beruht, werden neben den aus Sicht des G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten auch diejenigen berichtet, die eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Erwachsenen und Kindern gewährleisten. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung des Evidenztransfers unabdingbar.

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 4-65: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen

Studie	Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma	Studienbericht [38] Studienregister [33, 34] Publikation [35-37]	Studie 98

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. European Medicines Agency (EMA) (2016): Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (Draft). [Zugriff: 30.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf.
2. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): EU-Kinderverordnung. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/euverord/_node.html.
3. Europäische Kommission (2013): Better Medicines for Children - From Concept to Reality. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_en.pdf.
4. Europäische Union (EU) (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 30.08.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (2016): CHMP extension of indication variation assessment report - Caprelsa (EMA/H/C/002315/II/0016).
6. European Medicines Agency (EMA) (2013): Paediatric investigation plan for vandetanib (Caprelsa), (EMA-000052-PIP01-07-M03) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council [Zugriff: 28.10.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500159264.pdf.
7. European Medicines Agency (EMA) (2016): CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 - Caprelsa.
8. Deutsches Cochrane Zentrum (2013): Manual - Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien Version 1.0. [Zugriff: 06.09.2016]. URL: http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf.
9. Genzyme Europe BV (2016): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caprelsa.
10. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 17.10.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
11. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist; 13 Suppl 2:19-21.

12. Aidelburger P, Wasem J, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2008): Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. [Zugriff: 11.08.2016]. URL: http://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_igknb/lecture/gutachten_2_als_pdf-File.pdf.
13. McCain J (2010): The ongoing evolution of endpoints in oncology. *Manag Care*; 19(5 Suppl 1):1-11.
14. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M (2010): Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 21(1):7-12.
15. Saad ED, Katz A (2009): Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 20(3):460-4.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2010): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. [Zugriff: 11.08.2016]. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf>.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2010): Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 11.08.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
18. Haerting J, Victor A, Hauschke D (2011): Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" (Version 1.0, Stand: 31.01.2011). [Zugriff: 11.08.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/stell_iqwig_28april2011.pdf.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 11.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
20. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration (FDA) (2007): Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
21. Karges W, Brabant G (2010): Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*; 16:657-65.
22. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*; 19:565-612.
23. Mann B, Karsten C, Hotz H, Buhr HJ (2000): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe*; 6:651-9.
24. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF (2005): Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with

- medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 90:6077-84.
25. Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. (2008): Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*; 158:239-46.
 26. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G (2012): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 23: viii110-119.
 27. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczo S, Skoczylas A, Gubala E, Chorazy A, et al. (2010): The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid research*; 3:10.
 28. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. (2010): Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical endocrinology*; 72:534-42.
 29. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA (2012): 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *European thyroid journal*; 1:5-14.
 30. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ (2011): Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nature reviews Endocrinology*; 7(10):596-607.
 31. Arnold U, Mailahn M, Vettin J, Wilck A, Bilic M, Witzel S, et al. (2012): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH.
 32. European Medicines Agency (EMA) (2001): ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). [Zugriff: 09.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.
 33. National Cancer Institute (NCI) (2007): Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer (NCT00514046). Stand des Eintrags: 18.11.2016. [Zugriff: 13.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514046?term=NCT00514046&rank=1>
 34. National Cancer Institute (NCI) (2012): IRUSZACT0098 - A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer. (2011-004934-32). [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004934-32/3rd#B>
 35. Nella AA, Lodish MB, Fox E, Balis FM, Quezado MM, Whitcomb PO, et al. (2014): Vandetanib successfully controls medullary thyroid cancer-related Cushing syndrome in an adolescent patient. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 99(9):3055-9.
 36. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. (2013): Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 19(15):4239-48.

37. Lodish M, Gkourogianni A, Bornstein E, Sinaii N, Fox E, Chuk M, et al. (2015): Patterns of thyroid hormone levels in pediatric medullary thyroid carcinoma patients on vandetanib therapy. *International Journal of Pediatric Endocrinology*; 2015(1):3.
38. AstraZeneca GmbH (2013): Clinical Study Report - Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) Modul 4 A Medulläres Schilddrüsenkarzinom. [Zugriff: 08.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf.
40. European Medicines Agency (EMA) (2010): Public summary of opinion on orphan designation - vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma [Zugriff: 16.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005438.pdf.

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 4-66: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2016 November 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid cancer/	49869
2	thyroid cancer.mp.	33512
3	exp thyroid tumor/	69787
4	thyroid tumor.mp.	17282
5	thyroid neoplasm*.mp.	3169
6	exp medullary carcinoma/	2492
7	medullary carcinom*.mp.	10018
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	73046
9	exp vandetanib/	3783
10	vandetanib.mp.	3830
11	caprelsa.mp.	186
12	ZD6474.mp.	294
13	ZD 6474.mp.	1287
14	AZD 6474.mp.	46
15	zactima.mp.	483
16	zictifa.mp.	3
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	3850
18	exp child/	2522042
19	child*.mp.	2349701
20	exp adolescent/	1402081
21	adolescen*.mp.	1458023

²⁰ 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.

22	exp infant/	991786
23	infant*.mp.	806069
24	exp p?ediatrics/	110393
25	p?ediatric*.mp.	476055
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	3676731
27	random.:tw. or placebo:.mp. or double-blind.:tw.	1387711
28	8 and 17 and 26 and 27	5

Die Suche in EMBASE ergibt insgesamt 5 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Tabelle 4-67: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 16, 2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid neoplasms/	47424
2	thyroid neoplasm*.mp.	45309
3	thyroid cancer.mp.	19222
4	thyroid tumor.mp.	1266
5	exp medullary carcinoma/	3296
6	medullary carcinom*.mp.	2743
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	53120
8	vandetanib.mp.	600
9	caprelsa.mp.	12
10	ZD6474.mp.	205
11	ZD 6474.mp.	11
12	zactima.mp.	45
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	748
14	exp child/	1803475
15	child*.mp.	2235470
16	exp adolescent/	1893378
17	adolescen*.mp.	1944411
18	exp infant/	1084015
19	infant*.mp.	1188242
20	exp pediatrics/	56666
21	p?ediatric*.mp.	325647

²¹ 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.

22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	3758848
23	random.:tw. or placebo:.mp. or double-blind.:tw.	1041033
24	7 and 13 and 22 and 23	6

Die Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 6 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Tabelle 4-68: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vandetanib	119
2	caprelsa	5
3	ZD6474	16
4	ZD 6474	1
5	AZD 6474	3
6	zactima	10
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	126
8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	206
9	child*	111980
10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	87142
11	adolescen*	111363
12	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14637
13	Infant*	45377
14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	633
15	Pediatric*	40049
16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	200131
17	#7 and #16	4

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-69: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Embase 1974 to 2016 November 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid cancer/	49869
2	thyroid cancer.mp.	33512
3	exp thyroid tumor/	69787
4	thyroid tumor.mp.	17282
5	thyroid neoplasm*.mp.	3169
6	exp medullary carcinoma/	2492
7	medullary carcinom*.mp.	10018
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	73046
9	exp vandetanib/	3783
10	vandetanib.mp.	3830
11	caprelsa.mp.	186
12	ZD6474.mp.	294
13	ZD 6474.mp.	1287
14	AZD 6474.mp.	46
15	zactima.mp.	483
16	zictifa.mp.	3
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	3850
18	exp child/	2522042
19	child*.mp.	2349701
20	exp adolescent/	1402081
21	adolescen*.mp.	1458023

²² 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.

22	exp infant/	991786
23	infant*.mp.	806069
24	exp p?ediatrics/	110393
25	p?ediatric*.mp.	476055
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	3676731
27	8 and 17 and 26	33

Die Suche in EMBASE ergibt insgesamt 33 Treffer. Drei Publikationen der 33 Treffer erfüllen die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4 und werden in das Flussdiagramm aufgenommen (s. Abbildung 4-3).

Tabelle 4-70: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 16, 2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid neoplasms/	47424
2	thyroid neoplasm*.mp.	45309
3	thyroid cancer.mp.	19222
4	thyroid tumor.mp.	1266
5	exp medullary carcinoma/	3296
6	medullary carcinom*.mp.	2743
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	53120
8	vandetanib.mp.	600
9	caprelsa.mp.	12
10	ZD6474.mp.	205
11	ZD 6474.mp.	11
12	zactima.mp.	45
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	748
14	exp child/	1803475
15	child*.mp.	2235470
16	exp adolescent/	1893378
17	adolescen*.mp.	1944411
18	exp infant/	1084015
19	infant*.mp.	1188242
20	exp pediatrics/	56666
21	p?ediatric*.mp.	325647

²³ 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.

22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	3758848
23	7 and 13 and 22	15

Die Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 15 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

Tabelle 4-71: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	18.11.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	vandetanib	119
2	caprelsa	5
3	ZD6474	16
4	ZD 6474	1
5	AZD 6474	3
6	zactima	10
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	126
8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	206
9	child*	111980
10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	87142
11	adolescen*	111363
12	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14637
13	Infant*	45377
14	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	633
15	Pediatric*	40049
16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	200131
17	#7 and #16	4

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 4 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

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 4-72: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.11.2016
Suchstrategie	vandetanib AND thyroid OR caprelsa AND thyroid OR zactima AND thyroid OR ZD6474 AND thyroid OR zictifa AND thyroid
Treffer	19

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergibt insgesamt 19 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Tabelle 4-73: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EU Clinical Trials

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.11.2016
Suchstrategie	vandetanib OR caprelsa OR zactima OR ZD6474 OR zictifa
Treffer	33

Die Suche in *EU Clinical Trials Register* ergibt insgesamt 33 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Tabelle 4-74: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in WHO International Clinical Trials Registry Platform.

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.12.2016
Suchstrategie	vandetanib AND thyroid OR caprelsa AND thyroid OR zactima AND thyroid OR ZD6474 AND thyroid OR zictifa AND thyroid
Treffer	64 Treffer zu 17 Studien

Die Suche in *WHO International Clinical Trials Registry Platform* ergibt insgesamt 64 Treffer zu 17 Studien. Keiner der 17 Studien erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Tabelle 4-75: Dokumentation der Suchstrategie für randomisierte Studien mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Pharmnet.Bund

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	30.11.2016
Suchstrategie	vandetanib [Textfelder] ODER caprelsa [Textfelder] ODER zactima [Textfelder] ODER ZD6474 [Textfelder] ODER ZD 6474 [Textfelder] ODER zictifa [Textfelder]
Treffer	8

Die Suche in Pharmnet.Bund ergibt insgesamt 8 Treffer. Keiner der 8 Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-76: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in *clinicaltrials.gov*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.11.2016
Suchstrategie	vandetanib AND thyroid OR caprelsa AND thyroid OR zactima AND thyroid OR ZD6474 AND thyroid OR zictifa AND thyroid
Treffer	19

Die Suche in *clinicaltrials.gov* ergibt insgesamt 19 Treffer. Unter den Treffern befindet sich auch die pädiatrische Studie 98 (NCT00514046), die in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 18 Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

Tabelle 4-77: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in EU Clinical Trials

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.11.2016
Suchstrategie	vandetanib OR caprelsa OR zactima OR ZD6474 OR zictifa
Treffer	33

Die Suche in *EU Clinical Trials Register* ergibt 33 Treffer. Unter den Treffern befindet sich auch die pädiatrische Studie 98 (EUCTR2011-004934-32), die in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 32 Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

Tabelle 4-78: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in WHO International Clinical Trials Registry Platform

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.11.2016
Suchstrategie	vandetanib AND thyroid OR caprelsa AND thyroid OR zactima AND thyroid OR ZD6474 AND thyroid OR zictifa AND thyroid
Treffer	64 Treffer zu 17 Studien

Die Suche in *WHO International Clinical Trials Registry* ergibt insgesamt 64 Treffer zu 17 Studien. Unter den Treffern befindet sich auch die pädiatrische Studie 98 (NCT00514046; EUCTR2011-004934-32), die in Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben ist. Die übrigen 16 Treffer erfüllen nicht die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

Tabelle 4-79: Dokumentation der Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit Vandetanib zur Behandlung des aMTC bei Jugendlichen und Kindern in Pharmnet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	30.11.2016
Suchstrategie	vandetanib [Textfelder] ODER caprelsa [Textfelder] ODER zactima [Textfelder] ODER ZD6474 [Textfelder] ODER ZD 6474 [Textfelder] ODER zictifa [Textfelder]
Treffer	8

Die Suche in PharmNet.Bund ergibt insgesamt 8 Treffer. Keiner der 8 Treffer erfüllt die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4.

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

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-3 zu entnehmen.

Tabelle 4-80: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – bibliografische Literaturrecherche nach RCT

Nr.	Autor	Jahr	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Chougnat CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, Niccoli P, Bardet S, Schneegans O, Zanetta S, Schwartz C, Drui D, Chauffert B, Rohmer V, Schlumberger M	2015	Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: Results from a french cohort.	Thyroid. 2015 Apr;25(4):386-91	A5 ²⁴

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

²⁴ Nach Rücksprache mit dem Erstautor ist nur ein Patient unter 18 Jahren in der französischen Studie enthalten.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Entfällt. Es konnten alle identifizierten Treffer der bibliographischen Recherche anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen werden. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

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 genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-3 zu entnehmen.

Tabelle 4-81: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer (VERIFY)	NCT01876784	A1
2	Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Carcinoma	NCT01661179	A1
3	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer	NCT00098345	A1
4	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer	NCT00410761	A1
5	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC)	NCT00923247	A1
6	A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	NCT00358956	A1
7	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	NCT01496313	A1
8	Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer	NCT00537095	A1
9	Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer (Caprelsa104)	NCT01945762	A1
10	CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice (CaprelsaReg)	NCT02109250	A1
11	Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer	NCT00514046	A5
12	Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer Patients and Correlation With Vandetanib	NCT02268734	A1
13	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment (88)	NCT01298323	A1
14	Vandetanib Risk Minimisation Effectiveness	NCT01757470	A1
15	Vandetanib in Advanced NSCLC With RET Rearrangement	NCT01823068	A1
16	Ponatinib for Advanced Medullary Thyroid Cancer	NCT01838642	A1
17	Phase II Trial of Vandetanib in Children and Adults With Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors	NCT02015065	A1
18	Phase I Abraxane Weekly and Three Weekly Schedule With Vandetanib	NCT00667147	A1
19	S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	NCT00937417	A1

Tabelle 4-82: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	2005-005077-29	A1
2	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with locally advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy	2007-001890-27	A1
3	A randomized, double-blind phase II trial to assess the efficacy and safety of bicalutamide (Casodex®) associated to ZD6474 (Zactima™) or to placebo in patients with castration-refractory metastatic prostate cancer without any clinical symptom related to disease progression.	2007-001891-35	A1
4	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	2006-001354-28	A1
5	A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)	2006-002384-12	A1
6	A Phase II, Double-Blind, Placebo Controlled, Randomised Study To Assess The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of ZACTIMA (ZD6474) In Combination With FOLFOX vs FOLFOX Alone For The Treatment Of Colorectal Cancer In Patients Who Have Failed Therapy With An Irinotecan And Fluoropyrimidine Containing Regimen.	2006-005022-23	A1
7	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multi-Centre Parallel-Group Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA™) Versus Erlotinib (TARCEVA®) in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of at least One Prior Cytotoxic Chemotherapy	2006-000259-16	A1
8	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	2011-004701-24	A1
9	A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer.	2011-004934-32	A5
10	A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE™) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA™) versus Docetaxel (TAXOTERE™) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or	2005-004749-32	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	Metastatic (Stage IIIb – IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy		
11	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of ZD6474 in combination with docetaxel (Taxotere) vs docetaxel alone as 2nd line treatment for advanced breast cancer (ABC)	2005-003592-20	A1
12	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of ZD6474 in combination with Arimidex vs. Arimidex alone in patients with hormone sensitive (ER+ve and/or PR+ve) tumours as 2nd line treatment for advanced breast cancer (ABC)	2005-003591-38	A1
13	A phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of docetaxel (Taxotere)/ prednisolone/ ZD6474 vs. docetaxel/ prednisolone/ placebo in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC)	2005-003593-16	A1
14	A Randomized, Partially Blinded, Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of ZD6474 Alone or in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2004-000379-32	A1
15	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	2010-023428-26	A1
16	Phase II, Randomised, double-blind, two-arm, parallel study of Vandetanib (ZACTIMA, ZD6474) plus Gemcitabine (Gemzar) or Gemcitabine plus Placebo as first line treatment of advanced (stage IIIB or IV) Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Elderly patients	2007-004521-22	A1
17	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of 2 doses of ZACTIMA (ZD6474) in combination with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone for the treatment of colorectal cancer in patients who have failed therapy with an oxaliplatin and fluoropyrimidine containing regimen	2006-005023-42	A1
18	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy.	2013-000422-58	A1
19	A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA™) in Combination with Pemetrexed (Alimta®) versus Pemetrexed alone in Patients with Locally-Advanced or Metastatic (stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-cancer Therapy	2006-003695-35	A1
20	A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin	2009-010140-33	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
21	Addition of vandetanib to standard therapy (pegliposomal doxorubicin) in patients with recurrent ovarian cancer. A multi-centre, non-randomized, open phase I/randomized phase II study	2008-005557-38	A1
22	A RANDOMISED, MULTICENTRE, PHASE II, PARALLEL-GROUP TRIAL OF VANDETANIB MONOTHERAPY OR VANDETANIB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE VERSUS GEMCITABINE PLUS VANDETANIB MATCHING PLACEBO IN SUBJECTS WITH ADVANCED BILIARY TRACT CANCER (GALLBLADDER CANCER, CANCER OF THE EXTRAHEPATIC BILE DUCT, INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA AND AMPULLARY CARCINOMA)	2007-003056-12	A1
23	A randomised, double blind, placebo controlled, phase II study of fulvestrant with or without the addition of vandetanib as treatment for patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy.	2014-001208-23	A1
24	VIP: A prospective, phase II, double blinded, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and vandetanib therapy with gemcitabine therapy alone in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma.	2010-021951-26	A1
25	A RANDOMIZED PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VANDETANIB (ZD6474, ZACTIMATM) VERSUS VINOURELBINE IN PATIENTS WITH INOPERABLE OR RELAPSED MALIGNANT MESOTHELIOMA	2007-003633-16	A1
26	Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer	2013-001653-27	A1
27	A randomised, double-blind, parallel-group, multicentre, phase ii study to evaluate the safety and pharmacological activity of the combination of Vandetanib (100 or 300 mg/daily or placebo) with Fulvestrant (loading dose), in postmenopausal advanced breast cancer patients	2008-000579-12	A1
28	A phase I trial of Vandetanib combined with 131I-mIBG Radiotherapy in patients with Neuroendocrine Tumours, advanced phaeochromocytoma and paraganglioma	2013-001017-33	A1
29	A randomised double blind phase 2 trial of whole brain radiotherapy with or without vandetanib in metastatic melanoma with brain metastases	2011-000661-12	A1
30	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy	2013-001363-23	A1
31	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	2008-002109-38	A1
32	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line therapy.	2012-004295-19	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
33	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	A1

Tabelle 4-83: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer (sMTC) Patients and Possible Correlation With Vandetanib Therapy	NCT02268734	A1
2	CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice	NCT02109250	A1
3	European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer	NCT01945762	A1
4	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy.	EUCTR2013-000422-58-CZ	A1
5	Effectiveness of Risk Minimisation Interventions for Vandetanib in Canada	NCT01757470	A1
6	A Phase I/II, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma	NCT01661179	A1
7	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	NCT01496313	A1
8	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	EUCTR2010-023428-26-DE	A1
9	A Targeted Ph I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; CAPRELSA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC)	NCT00923247	A1
10	A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Carcinoma Failing or Unsuitable for Radioiodine Therapy	NCT00537095	A1
11	Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma	NCT00514046	A5
12	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid	EUCTR2007-001890-27-FR	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy		
13	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	NCT00410761	A1
14	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	EUCTR2005-005077-29-DE	A1
15	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	NCT00358956	A1
16	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	EUCTR2006-001354-28-NL	A1
17	An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma.	NCT00098345	A1

Tabelle 4-84: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	2011-004701-24	A1
2	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	2008-002109-38	A1
3	A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA(TM)) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB - IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)	2006-002384-12	A1
4	A RANDOMIZED PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VANDETANIB (ZD6474, ZACTIMATM) VERSUS VINOURELBINE IN PATIENTS WITH INOPERABLE OR RELAPSED MALIGNANT MESOTHELIOMA	2007-003633-16	A1
5	A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA(TM)) in Combination with Pemetrexed (Alimta®) versus Pemetrexed alone in Patients with Locally-Advanced or Metastatic (stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-cancer Therapy	2006-003695-35	A1
6	A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA(TM)) versus Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB - IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy	2005-004749-32	A1
7	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	2010-023428-26	A1
8	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	2005-005077-29	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt, da solche in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht vorliegen.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt. Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Vandetanib vor.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die genaue Formulierung der Ausschlusskriterien ist der Tabelle 4-5 zu entnehmen.

Tabelle 4-85: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
1	Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer (VERIFY)	NCT01876784	A1
2	Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Carcinoma	NCT01661179	A1
3	Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer	NCT00098345	A1
4	An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer	NCT00410761	A1
5	A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC)	NCT00923247	A1
6	A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	NCT00358956	A1
7	To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer	NCT01496313	A1
8	Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer	NCT00537095	A1
9	Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer (Caprelsa104)	NCT01945762	A1
10	CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice (CaprelsaReg)	NCT02109250	A1
11	Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer Patients and Correlation With Vandetanib	NCT02268734	A1
12	Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment (88)	NCT01298323	A1
13	Vandetanib Risk Minimisation Effectiveness	NCT01757470	A1
14	Vandetanib in Advanced NSCLC With RET Rearrangement	NCT01823068	A1
15	Ponatinib for Advanced Medullary Thyroid Cancer	NCT01838642	A1
16	Phase II Trial of Vandetanib in Children and Adults With Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors	NCT02015065	A1
17	Phase I Abraxane Weekly and Three Weekly Schedule With Vandetanib	NCT00667147	A1
18	S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	NCT00937417	A1

Tabelle 4-86: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Register-nummer	Ausschluss-grund
1	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	2005-005077-29	A1
2	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with locally advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy	2007-001890-27	A1
3	A randomized, double-blind phase II trial to assess the efficacy and safety of bicalutamide (Casodex®) associated to ZD6474 (Zactima™) or to placebo in patients with castration-refractory metastatic prostate cancer without any clinical symptom related to disease progression.	2007-001891-35	A1
4	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	2006-001354-28	A1
5	A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA™) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)	2006-002384-12	A1
6	A Phase II, Double-Blind, Placebo Controlled, Randomised Study To Assess The Efficacy And Safety Of 2 Doses Of ZACTIMA (ZD6474) In Combination With FOLFOX vs FOLFOX Alone For The Treatment Of Colorectal Cancer In Patients Who Have Failed Therapy With An Irinotecan And Fluoropyrimidine Containing Regimen.	2006-005022-23	A1
7	A Phase III, Randomised, Double-Blind, Multi-Centre Parallel-Group Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA™) Versus Erlotinib (TARCEVA®) in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of at least One Prior Cytotoxic Chemotherapy	2006-000259-16	A1
8	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	2011-004701-24	A1
9	A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE™) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA™) versus Docetaxel (TAXOTERE™) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB – IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2005-004749-32	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy		
10	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of ZD6474 in combination with docetaxel (Taxotere) vs docetaxel alone as 2nd line treatment for advanced breast cancer (ABC)	2005-003592-20	A1
11	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of ZD6474 in combination with Arimidex vs. Arimidex alone in patients with hormone sensitive (ER+ve and/or PR+ve) tumours as 2nd line treatment for advanced breast cancer (ABC)	2005-003591-38	A1
12	A phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of docetaxel (Taxotere)/ prednisolone/ ZD6474 vs. docetaxel/ prednisolone/ placebo in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC)	2005-003593-16	A1
13	A Randomized, Partially Blinded, Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of ZD6474 Alone or in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2004-000379-32	A1
14	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	2010-023428-26	A1
15	Phase II, Randomised, double-blind, two-arm, parallel study of Vandetanib (ZACTIMA, ZD6474) plus Gemcitabine (Gemzar) or Gemcitabine plus Placebo as first line treatment of advanced (stage IIIB or IV) Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Elderly patients	2007-004521-22	A1
16	A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of 2 doses of ZACTIMA (ZD6474) in combination with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone for the treatment of colorectal cancer in patients who have failed therapy with an oxaliplatin and fluoropyrimidine containing regimen	2006-005023-42	A1
17	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy.	2013-000422-58	A1
18	A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA™) in Combination with Pemetrexed (Alimta®) versus Pemetrexed alone in Patients with Locally-Advanced or Metastatic (stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-cancer Therapy	2006-003695-35	A1
19	A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin	2009-010140-33	A1
20	Addition of vandetanib to standard therapy (pegliposomal	2008-005557-38	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	doxorubicin) in patients with recurrent ovarian cancer. A multi-centre, non-randomized, open phase I/randomized phase II study		
21	A RANDOMISED, MULTICENTRE, PHASE II, PARALLEL-GROUP TRIAL OF VANDETANIB MONOTHERAPY OR VANDETANIB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE VERSUS GEMCITABINE PLUS VANDETANIB MATCHING PLACEBO IN SUBJECTS WITH ADVANCED BILIARY TRACT CANCER (GALLBLADDER CANCER, CANCER OF THE EXTRAHEPATIC BILE DUCT, INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA AND AMPULLARY CARCINOMA)	2007-003056-12	A1
22	A randomised, double blind, placebo controlled, phase II study of fulvestrant with or without the addition of vandetanib as treatment for patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy.	2014-001208-23	A1
23	VIP: A prospective, phase II, double blinded, multicentre, randomised clinical trial comparing combination gemcitabine and vandetanib therapy with gemcitabine therapy alone in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma.	2010-021951-26	A1
24	A RANDOMIZED PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VANDETANIB (ZD6474, ZACTIMATM) VERSUS VINOURELBINE IN PATIENTS WITH INOPERABLE OR RELAPSED MALIGNANT MESOTHELIOMA	2007-003633-16	A1
25	Evaluation of the efficacy of high throughput genome analysis as a therapeutic decision tool for patients with metastatic non small cell lung cancer	2013-001653-27	A1
26	A randomised, double-blind, parallel-group, multicentre, phase ii study to evaluate the safety and pharmacological activity of the combination of Vandetanib (100 or 300 mg/daily or placebo) with Fulvestrant (loading dose), in postmenopausal advanced breast cancer patients	2008-000579-12	A1
27	A phase I trial of Vandetanib combined with 131I-mIBG Radiotherapy in patients with Neuroendocrine Tumours, advanced phaeochromocytoma and paraganglioma	2013-001017-33	A1
28	A randomised double blind phase 2 trial of whole brain radiotherapy with or without vandetanib in metastatic melanoma with brain metastases	2011-000661-12	A1
29	N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy	2013-001363-23	A1
30	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	2008-002109-38	A1
31	A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line therapy.	2012-004295-19	A1
32	Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the	2007-005933-12	A1

Nr.	Titel	Register- nummer	Ausschluss- grund
	Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology.		

Tabelle 4-87: Liste der im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer (sMTC) Patients and Possible Correlation With Vandetanib Therapy	NCT02268734	A1
2	CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice	NCT02109250	A1
3	European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer	NCT01945762	A1
4	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy.	EUCTR2013-000422-58-CZ	A1
5	Effectiveness of Risk Minimisation Interventions for Vandetanib in Canada	NCT01757470	A1
6	A Phase I/II, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma	NCT01661179	A1
7	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	NCT01496313	A1
8	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	EUCTR2010-023428-26-DE	A1
9	A Targeted Ph I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; CAPRELSA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC)	NCT00923247	A1
10	A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Carcinoma Failing or Unsuitable for Radioiodine Therapy	NCT00537095	A1
11	A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy	EUCTR2007-001890-27-FR	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
12	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	NCT00410761	A1
13	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	EUCTR2005-005077-29-DE	A1
14	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	NCT00358956	A1
15	A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer	EUCTR2006-001354-28-NL	A1
16	An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma.	NCT00098345	A1

Tabelle 4-88: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund
1	An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease	2011-004701-24	A1
2	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	2008-002109-38	A1
3	A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMA(TM)) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB - IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI)	2006-002384-12	A1
4	A RANDOMIZED PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF VANDETANIB (ZD6474, ZACTIMATM) VERSUS VINOURELBINE IN PATIENTS WITH INOPERABLE OR RELAPSED MALIGNANT MESOTHELIOMA	2007-003633-16	A1
5	A Phase III, Randomized, Double-blinded, Parallel Group, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of ZD6474 (ZACTIMA(TM)) in Combination with Pemetrexed (Alimta®) versus Pemetrexed alone in Patients with Locally-Advanced or Metastatic (stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-cancer Therapy	2006-003695-35	A1
6	A Phase III, Randomized, Double-Blinded, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in Combination with ZD6474 (ZACTIMA(TM)) versus Docetaxel (TAXOTERE(TM)) in combination with Placebo in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB - IV) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Failure of 1st Line Anti-Cancer Therapy	2005-004749-32	A1
7	A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib	2010-023428-26	A1
8	An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer.	2005-005077-29	A1

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 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die pädiatrische Studie 98 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
Studienziel		
2	<p>Hintergrund/Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen 	<p><i>Rationale:</i></p> <p>Die Studie 98 (IRUSZACT0098) wurde als eine Phase I/II monozentrische, open-label, nichtvergleichende Studie geplant. Es wurde eine begrenzte Intra-Patienten-Dosiseskalation mit der ersten Patientenkohorte (100 – 150 mg/m²/Tag) durchgeführt, um eine maximal tolerierbare Dosis (MTD) oder eine empfohlene Dosis in dieser Studienpopulation von Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC zu identifizieren. Sobald die MTD identifiziert wurde, wurden die Patienten zu dieser Dosis in die Studie eingeschlossen, um die Antitumoraktivität sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und die stetige Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib zu bewerten.</p> <p><i>Hintergrund:</i></p> <p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Aktivität von Vandetanib (ZD6474) bei Jugendlichen und Kindern mit erblicher MTC zu beurteilen. Diese Studie wurde geplant, um die Veränderung der Tumorgröße im Vergleich zur Baseline unter Verwendung von Ansprechkriterien in soliden Tumoren (RECIST) und Veränderungen in Tumor-Biomarkern, bei tumorbedingter Diarrhoe und anderen tumorbedingten Symptomen zu bewerten. Darüber hinaus wurde die Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern sowie für die Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib im stationären Zustand ausgelegt.</p> <p>MTC ist ein seltener Calcitonin-produzierender Tumor, der aus den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse, Abkömmlinge der Neuralleiste, entsteht. MTC zählt zu < 10 % der Krebserkrankungen der Schilddrüse in den USA. Erbliche MTC, die in der Regel bilateral und multifokal ist, machen 25 % bis 30 % der MTC-Fälle aus. Erbliche MTC ist in 3 verschiedene klinische Subtypen unterteilt. Multiple endokrine Neoplasie (MEN) 2A, oder auch Sipple-Syndrom genannt, ist der häufigste Subtyp, der ungefähr 70 % bis 80 % der Patienten mit MTC ausmacht. Die Patienten weisen in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>einem Alter von 15 – 20 Jahren charakteristische Schilddrüsenknoten oder Nackenmasse auf, allerdings kann MTC auch in einem Alter von 5 Jahren auftreten.</p> <p>MEN 2B tritt mit ungefähr 5 % der MTC-Fälle weniger häufig auf als MEN 2A. Es ist durch eine klinisch aggressivere Form von MTC gekennzeichnet, das sich in einem jüngeren Alter (zweite Dekade) manifestiert und kann bei Kindern in einem Alter von 1 Jahr festgestellt werden. Familiäre MTC ist der dritte klinische Subtyp der vererbten MTC. Diese macht 10 % bis 20 % der hereditären MTC-Fälle aus, ist weniger aggressiv und tritt im Vergleich zu MEN 2A und 2B in einem höheren Alter auf, in der Regel zwischen 20 und 40 Jahren.</p> <p>MTC ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit MEN 2A, MEN 2B oder familiärer MTC. Der Tumor ist relativ unempfindlich für herkömmliche Dosen bei Strahlentherapien und Standard- oder neuartige Chemotherapien. Der chirurgische Eingriff ist die einzige Standardtherapie. Patienten mit MTC können nur durch eine Thyreoidektomie geheilt werden, allerdings auch nur dann, wenn der Tumor sich auf die Schilddrüse beschränkt. Die Früherkennung durch ein genetisches Screening und der Nachweis von einer der charakteristischen Mutationen, gefolgt von einer prophylaktischen Thyreoidektomie, sind zum Versorgungsstandard geworden.</p> <p>Das hauptsächliche Sekretionsprodukt der C-Zellen der Schilddrüse und des MTC ist Calcitonin (CTN), das ein Tumormarker ist und mit der Tumormasse korreliert. In ähnlicher Weise sind erhöhte CTN Werte nach der Operation im Allgemeinen das erste Zeichen der anhaltenden oder wiederkehrenden Erkrankung. MTC-Zellen sekretieren ebenfalls carcinoembryonale Antigene (CEA) und mehrere biogene Amine. Ähnlich wie bei CTN und CEA sind die Level allgemein proportional zur Tumorbelastung und dienen als Befund. CEA ist als Tumormarker hilfreich, auch wenn nicht spezifisch.</p> <p>MEN 2-Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch eine keimbahnaktivierende Mutation in dem <i>REarranged during Transfection</i> (RET) Protoonkogen verursacht wird. Das RET-Protoonkogen liegt auf Chromosom 10 und kodiert eine Komponente für eine Rezeptor-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>Tyrosinkinase (RTK). Da die Mutationen in MEN und MTC RET aktivierend sind, was zu einer konstitutiv aktivierten RET RTK führt, ist RTK ein potenzielles direktes therapeutisches Ziel bei dieser Erkrankung.</p> <p>Vandetanib ist ein niedermolekularer RTK-Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR)-2 (Kinaseinsertdomänenrezeptor), der Tyrosinkinaseaktivität, RET RTK, Fms- verwandte Tyrosinkinase 4 (VEGFR-3) und epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Tyrosinkinasen. Vandetanib inhibiert auch die Kinaseaktivität von RET-Onkoproteinen (obwohl seine Affinität für alle bekannten mutierten Formen der RET in MEN 2A und 2B nicht untersucht wurde) und blockiert <i>in vivo</i>-Phosphorylierung und das Signaling des RET/papillären Schilddrüsenkarzinoms und der RET/MEN 2B-aktivierten Onkoproteine.</p> <p>Zum Zeitpunkt als die Studie entworfen wurde war Vandetanib zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Reihe von soliden Tumoren, einschließlich hereditäres MTC, untersucht worden, jedoch gab es keine abgeschlossenen Phase-I-Studien von Vandetanib für Kinder mit MTC. Bei Erwachsenen mit erblicher MTC hatte Vandetanib bei einer Dosis von 300 mg/Tag eine gute Verträglichkeit und eine objektive Ansprechrate (ORR) von 28 % in einem Tumor, der auf eine Standardchemotherapie und Standardstrahlentherapie refraktär war. Das Ziel dieser Studie ist es, die Ansprechrate bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC zu bestätigen. Es wurde eine Dosisfindungskomponente in die Studie aufgenommen, da keine Phase-I-Daten für Kinder verfügbar sind. Es wurde eine Intra-Patienten-Dosisescalation durchgeführt um für alle Patienten zu gewährleisten, dass sie eine äquivalente Dosis zur der aus der Phase-II-Studie für Erwachsene erhalten. Die Forschungshypothese ist, dass, nachdem mit Vandetanib einige Behandlungserfolge bei Erwachsenen mit erblicher MTC gezeigt werden konnten (ORR 28 %), Vandetanib einen ähnlichen Vorteil für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit erblicher MTC haben könnte.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, 	Es handelt sich um eine monozentrische Studie, die in den USA (Bethesda, Maryland 20892) vom National Cancer Institute (NCI)

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
	<p>einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans/Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>durchgeführt wurde. Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben und der Stichtag für den Datenschnitt war der 17. Juli 2011.</p> <p><u>Rekrutierung</u></p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren. Die erste Kohorte von 3 bis 6 Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurde, waren ≥ 13 Jahre alt. 2. Hereditäres (MEN 2A oder MEN 2B) MTC, das inoperable, rezidiert oder metastasiert war. Die Patienten mussten vorher eine nachgewiesene charakteristische Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen haben. 3. Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß der Definition in RECIST als das Vorhandensein von mindestens 1 Läsion, die in mindestens 1 Dimension mit längsten Durchmesser (LD) von ≥ 20 mm unter Verwendung herkömmlicher Techniken oder ≥ 10 mm mit Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie hat. 4. Patienten die in der Lage sind, die oralen Formulierungen von Vandetanib einzunehmen. Eine Verabreichung der flüssigen Formulierung war über eine Magensonde oder Gastrotomie erlaubt. 5. Es ist keine wirksame Standard-Chemotherapie für MTC bekannt; Daher waren zuvor unbehandelte Patienten teilnahmeberechtigt, wenn deren Tumor(en) inoperable waren. 6. Patienten mit einem Lansky (für Patienten mit einem Alter von 10 Jahren oder jünger) oder Karnofsky (für Patienten älter als 10 Jahre) Performance-Score > 50 (Appendix 1 des CSP). 7. Patienten, die eine vorherige Thyreoidektomie hatten und eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten. 8. Patienten mit einer peripheren ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$ und einer Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ innerhalb von 72 Stunden vor der Einschreibung. 9. Patienten mit einer Prothrombinzeit (PT) und einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von nicht mehr als 1,5x ULN innerhalb von 72 Stunden vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>Einschreibung. PT und PTT wurden durch eine Venenpunktur anstatt von einem zentralen Venenkatheter entnommen, wenn dies möglich war.</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Patienten mit Bilirubin von nicht mehr als 1,5x ULN und Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) von nicht mehr als 2,5x ULN innerhalb von 72 Stunden vor der Einschreibung. AST und ALT hätte bei Patienten mit Lebermetastasen bis zu 5x ULN innerhalb der 72 Stunden vor Einschreibung sein können. 11. Patienten mit altersangepassten normalen Serum-Kreatinin oder einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73 m² (s. Abschnitt 2.1.1 des CSP für Details). 12. Patienten im gebärfähigen oder zeugungsfähigen Alter mussten der Verwendung einer medizinisch wirksamen Geburtenkontrolle, die eine Abstinenz enthielt, während der Einnahme von Vandetanib und 2 Monate nach der letzten Dosis zustimmen. 13. Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. 14. Bereitstellung einer unterzeichneten Einwilligungserklärung (von Patienten und von den Erziehungsberechtigten von kleineren Patienten), wie in Abschnitt 2.1.1 des CSP beschrieben. <p><u>Einschlusskriterien für eine optionale Biopsie zur Aufbewahrung der Tumore für Forschungszwecke</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten ≥ 12 Jahren. 2. Patienten mit einem leicht zugänglichen Tumor, der oberflächlich war, extrakavitär (d. h. nicht innerhalb der Brust- oder Bauchhöhle), ausreichend entfernt von lebenswichtigen Strukturen um direkte Schäden zu vermeiden und zuvor nicht ausstrahlt. 3. Patienten mit einer Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$ und einer normalen PT und PTT innerhalb von 72 Stunden zu jeder Biopsie. 4. Patienten, bei denen eine Biopsie unter Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. 5. Der Patient oder die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von kleineren Patienten mussten eine separate

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>Einwilligungserklärung für die Biopsie und Beschreibung der Biopsie unterzeichnen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Jeder der folgenden Punkte wurde als Kriterium für den Ausschluss aus der Studie angesehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen, weil die anti-angiogenen Eigenschaften von Vandetanib für den sich entwickelnden Fötus oder gestillten Säugling schädlich sein könnte. 2. Patienten mit Phäochromozytom die durch erhöhte plasmafreie Metanephrine nachgewiesen werden. 3. Patienten mit einem Serumkalium < 3,5 mmol/l oder einem Serumkalzium oder -magnesium unterhalb der normalen Untergrenze. Eine Korrektur dieser Elektrolytanomalien mit Nahrungsergänzungsmitteln war erlaubt. 4. Patienten mit einer Vorgeschichte von Arrhythmie, die symptomatisch ist oder eine Behandlung erforderte, und Patienten mit oder dem Potential einer QTc-Verlängerung wie in Abschnitt 2.1.2 des CTP beschrieben. 5. Patienten mit einem altersbezogenen DBP > 0,95 x ULN (s. Appendix 2 des CSP) an mindestens 2 von 3 Messungen mit einer geeigneten großen Manschette oder Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhalten. 6. Patienten mit anderen schwerwiegenden oder unkontrollierten systemischen Erkrankungen, die die Verabreichung von Vandetanib nicht tolerieren oder die Studiendurchführung oder Erhebung der Endpunkte beeinträchtigen.
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? 	<p><u>Prüfpräparat und Vergleichspräparat(e): Dosierung, Art der Verabreichung und Batch Nummern</u></p> <p>Vandetanib (ZD6474) wurde von AstraZeneca hergestellt und einmal täglich oral verabreicht, entweder als Tablette (50 mg und 100 mg Tabletten), die im Ganzen geschluckt werden sollte, oder eine Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml Lösung). Patienten konnten bei Bedarf die orale Lösung durch eine Magensonde oder Gastrostomie erhalten. Tabletten und Lösung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? <p>Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</p> <p>Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</p>	<p>konnten je nach Bedarf zum Einnehmen kombiniert werden, um eine genauere Dosierung zu verabreichen. Die Chargennummern waren: BN2000103166 und BN2000109901 für die 50 mg Tabletten; BN2000103786, BN2000107732, BN2000109641 und BN2000109639 für die 100 mg Tabletten; und BN2000109519, BN2000112254, BN2000115893 und BN2000115895 für die 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Die Patienten erhielten Vandetanib kontinuierlich für Zyklen von 28 aufeinanderfolgenden Tagen beginnend mit dem ersten Tag der Behandlung (Tag 1). Die Dosis von Vandetanib wurde aus der Körperoberfläche (BSA) des Patienten unter Verwendung eines Dosierungsnomogramms (s. Tabelle 4-90) ermittelt. Die BSA wurde vor jedem Behandlungszyklus berechnet und die Dosis, falls notwendig, basierend auf dem Nomogramm eingestellt. Die Behandlung wurde ambulant verabreicht.</p> <p>Die Patienten erhielten ihre zugewiesene Dosis Vandetanib einmal täglich zur gleichen Tageszeit (wenn nötig, konnte eine Dosierungsabfolge an jedem zweiten Tag vorgenommen werden um die Dosis für Patienten zu reduzieren, die eine Dosisreduktion erreichen sollten). Die Absorption von Vandetanib wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst, so dass es keine Anforderungen dafür gab es im nüchternen Zustand zu verabreichen. Wenn ein Patient eine geplante Dosis von Vandetanib versäumt hat und weniger als 6 Stunden seit der letzten geplanten Dosierung vergingen, dann musste die Dosis unverzüglich eingenommen werden. Wenn allerdings mehr als 6 Stunden der geplanten Dosierung vergangen waren, dann konnte der Patient die versäumte Dosierung nicht mehr einnehmen, sondern musste bis zur nächsten geplanten Dosierung warten.</p> <p>Wenn der Patient innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme Vandetanib erbrach, dann könnte eine weitere Dosis verabreicht werden. Die Dosis konnte nur einmal wiederholt werden. Wenn mehr als 15 Minuten von dem Zeitpunkt der oralen Dosierung vergangen waren, dann konnte keine zusätzliche Dosis gegeben werden.</p> <p>Die Patienten oder ihre Erziehungsberechtigten führten ein Tagebuch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>(Anhang 5 des CSP) zur Dokumentation über die Einnahme jeder Dosis, Begleitmedikation und jede Toxizität.</p> <p>Es gab keine Begrenzung der Therapiedauer.</p> <p><u>Dosisänderungen für Vandetanib bzgl. dosislimitierende Toxizitäten</u></p> <p>Bei Patienten mit einer Vandetanib-bezogenen dosislimitierenden Toxizität (DLT), sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib wurde für jede DLT (siehe Abschnitt 5.1.2 des CSR) als ursächlich angesehen. Für DLT, die eine Dauer in der Definition enthielten, wie beispielsweise eine Neutrophilenzahl unter 1000/μl (Grad 3) an 2 aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens 72 Stunden auseinander-liegen, wurde das Medikament als ursächlich angesehen, nachdem die Toxizität dosislimitierend wurde (z. B. nach der zweiten Messung ANC < 1000/μl). • Wenn sich eine Vandetanib-bezogene DLT in Grad ≤ 1 oder Baseline in einer arzneimittelfreien Zeit von ≤ 14 Tage auflöste, dann wurde Vandetanib mit einer reduzierten Dosis neu gestartet. • Wenn sich eine Vandetanib-bezogene DLT in Grad ≤ 1 oder Baseline nicht in einer arzneimittelfreien Zeit von ≤ 14 Tage auflöste, dann musste der Patient die Therapie abbrechen und solange überwacht werden bis die Toxizität geklärt wurde. • Die Zyklusdauer verblieb 28 aufeinanderfolgende Tage, auch wenn der Patient Dosisunterbrechungen hatte. • Der leitende Prüfarzt des NCI musste bei allen Dosisreduktionen hinzugezogen werden. • Patienten, die eine DLT erfahren haben (Abschnitt 5.1.2), die möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher im Zusammenhang mit Vandetanib steht, mussten eine 30% ige Dosisreduktion ihrer Vandetanib-Dosis (z. B. von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag) für den restlichen Verlauf und für mindestens zwei folgenden Behandlungszyklen erhalten. Alle Dosisreduktionen waren mindestens 30 % ihrer verabreichten

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>Dosis auf die nächsten 25 mg gerundet (z. B. für Patienten mit einer Dosis von 150 mg/Tag wäre eine 30% ige Dosisreduktion von 45 mg auf 105 mg/Tag, die auf 100 mg/Tag gerundet werden würde).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine DLT nach einer Dosisreduktion erfahren haben konnten zusätzliche Dosisreduktionen entsprechend der zuvor beschriebenen Richtlinien erhalten. Eine Dosierungsabfolge an jedem zweiten Tag konnte verwendet werden um niedrigere Dosierungen zu erreichen, wenn die berechnete Tagesdosis < 50 mg/Tag betrug. • Sobald der Dosisfindungsteil (Phase I) der Studie abgeschlossen und die MTD in den 2 Altersgruppen etabliert war, konnten die Patienten, die eine Dosisreduktion aufgrund einer nichtlebensbedrohlichen DLT hatten (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit oder Hautausschlag) und die mindestens 2 Zyklen mit der reduzierten Dosis vertragen haben, ihre Dosis erneut zu ihrem vorherigen Dosislevel eskalieren. • Der Toxizitätstyp, der zuvor bei einer höheren Dosierung dosislimitierend war, darf bei der reduzierten Dosis nicht den Grad 1 überschreiten, um die Dosis erneut zu eskalieren. Die Dosis durfte nicht über die MTD eskaliert werden. <p><u>Dosisänderungen aufgrund eines chirurgischen Eingriffs</u></p> <p>Für Patienten, die eine Operation während der Studie hatten, sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten, für die eine elektive Operation erforderlich war, wurde Vandetanib für 2 Wochen vor dem Eingriff und für 2 Wochen nach der Operation beibehalten. Die Behandlung konnte erst wiederaufgenommen werden, nachdem der Chirurg festgestellt hatte, dass die Wunde verheilt war. Wenn Vandetanib für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, dann konnte eine Wiedereinstufung vor dem Beginn der Behandlung vorgenommen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p><u>Enalapril</u></p> <p>Während der Studie wurde für die Handhabung von Vandetanib-bedingter Hypertonie Enalapril verwendet (siehe Abschnitt 4.1 des CSP). Für Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhielten, wurden Enalapril Tabletten einmal täglich am Morgen in einer Dosis von 2,5 mg bei Kindern mit einem Gewicht von < 50 kg und einer Dosis von 5 mg bei Kinder mit einem Gewicht von ≥50 kg verabreicht.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit von Vandetanib (ZD6474) bei Kindern und Jugendlichen mit hereditärer MTC zu beurteilen. Die Studie wurde geplant, um Veränderungen in der Tumorgroße im Vergleich zur Baseline mit Hilfe von Response-Bewertungskriterien in soliden Tumoren (RECIST) und Veränderungen von Tumorbiomarkern, tumorbedingte Diarrhoe und andere tumorbedingte Einschätzungen zu bewerten. Darüber hinaus wurde die Studie entwickelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib in der pädiatrischen Population sowie die Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib im Steady-State zu bewerten.</p> <p>Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen gessene ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % vereinbar ist.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beurteilung der Aktivität von täglich verabreichten Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC durch folgende Messungen: <ul style="list-style-type: none"> – Änderung der Tumorgroße im Vergleich zu Baseline durch RECIST (primärer Endpunkt), – Änderung der Tumorbiomarker

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p>(CTN und CEA) im Vergleich zu Baseline,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Änderung der tumorbedingten Diarrhöen (Frequenz und Konsistenz) im Vergleich zu Baseline <ol style="list-style-type: none"> 2. Beurteilung der Sicherheit und Toleranz von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit einer Dosis, die vergleichbar war zu der empfohlenen Dosis bei Erwachsenen, unter Verwendung einer begrenzten Intra-Patienten-Dosiseskalation. 3. Beurteilung der PK von Vandetanib im stationären Zustand (Ende von Zyklus 2) bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC. <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC unter Behandlung mit Vandetanib, 2. Beurteilung der Expression von RET, EGFR, VEGFR und des Somastatin-Rezeptors durch Immunhistochemie in Archivgewebeblöcke von eingeschriebenen Jugendlichen und Kindern dieses Protokolls, 3. Bewertung der Genexpression durch Microarray vor und während der Behandlung mit Vandetanib, 4. Überprüfung der Zunahme oder Abnahme von DNA-Sequenzen im Tumorgewebe durch genomische Hybridisierung, 5. Durchführung einer RET-Gen Mutationsanalyse in Tumorzellen und peripheren mononukleären Blutzellen vor der Behandlung und im Tumor zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Vandetanib um tumorspezifische somatische Mutationen, für die eine Arzneimittelresistenz verantwortlich sein könnte, 6. Etablierung einer pädiatrischen MTC-Zelllinie und die Auswirkungen von Vandetanib auf Zellproliferation, RET-Aktivierung und Signalwege <i>in vitro</i> in Zelllinien von Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p>empfindlichen und resistenten Tumoren.</p> <p>Die vorläufige Ansprechrate bei Erwachsenen, zum Zeitpunkt der Fertigstellung des CSP, war 5/18 Patienten (28 %; untere Grenze des einseitigen 95 % - Konfidenzintervalls = 10 %). Diese Studie wurde entworfen um festzustellen, ob die Ansprechrate bei Jugendlichen und Kindern mit erblicher MTC die untere Grenze von 10 % überschreitet und ob die Ansprechrate mit einem Wert von 30 % vereinbar ist.</p> <p>Mit einer geplanten Stichprobengröße von 21 auswertbaren Patienten und unter Verwendung eines exakten einseitigen Binominaltests auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,1$ hat die Studie eine statistische Power $= 1-\beta = 84,8 \% \geq 80 \%$, um unter der Annahme einer Ansprechrate von 30% eine Ansprechrate von 10% auszuschließen (s. Abschnitt 3.1.6 des CSP). In der Praxis bedeutet dies, dass 5 von 21 Patienten mit erfolgreichem Ansprechen der Therapie gerade ausreichen, um eine Ansprechrate von 10% auszuschließen. Das erfolgreiche Ansprechen bei 5/21 Patienten ist auch mit einer Ansprechrate von 40% vereinbar.</p> <p>Es wurde keine formale Zwischenanalyse für diese Studie geplant.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) 	<p><u>Methode der Zuweisung von Probanden zu den Behandlungsgruppen</u></p> <p>In dieser Studie gab es nur eine Behandlungsgruppe. Allerdings gab es verschiedene Patientenkohorten in dem Studienteil zur Intra-Patienten-Dosiseskalation. Zunächst wurden 3 Patienten in einem Alter von 13 bis 18 Jahren eingeschrieben und haben mit einer niedrigen Vandetanib-Dosis (100 mg/m²) begonnen, bevor eine Dosiseskalation vorgenommen wurde (Kohorte 1). Nachdem festgestellt wurde, dass die Tagesdosis von 100 mg/m² vertragen wurde, wurde eine zweite Kohorte mit 3 Kinderpatienten in einem Alter von 5 bis 12 Jahren eingeschrieben und begannen mit einer niedrigen Dosis von Vandetanib und unterzogen sich einer Dosiseskalation (Kohorte 2) (s. Abschnitt 5.1 für weitere Details zur Dosiseskalation). Von diesem Teil der Studie mit der Dosis-Eskalation wurde eine MTD oder empfohlene Dosis definiert. Die übrigen Patienten (15 geplant) wurden für die Verabreichung dieser Dosis eingeschrieben (Kohorte 3)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<p><u>Kriterien für den Start des zweiten und der nachfolgenden Behandlungszyklen</u></p> <p>Patienten, die einen Behandlungszyklus (28 Tage) abgeschlossen haben konnten einen weiteren Zyklus unter folgenden Bedingungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient keine radiografischen oder klinischen Anzeichen einer progressiven Erkrankung (s. Abschnitt 5.2 des CSP) in dem vorherigen Zyklus gezeigt. Oder der Patient hat aus Sicht des Prüfarztes einen therapeutischen Nutzen durch Vandetanib wie eine stabile Erkrankung oder reduzierte tumorassoziierte Symptome (z. B. Diarrhö, Schmerz, stabile oder reduzierte Tumorbiomarkerlevel [CEA, CTN]). • Für Patienten, die eine DLT im vorherigen Zyklus erfahren haben, wurde die Dosis der Studienmedikation angepasst (s. Abschnitt 5.4.2.2) • Es wurden keine Kriterien für die Unterbrechung der Protokoll-Behandlung oder Off-Study Kriterien erfüllt (s. Abschnitt 5.3.4) <p>Es gab keine Begrenzung der Zyklen, die ein Patient erhalten konnte.</p> <p><u>Vorstudie, begleitende und anschließende Behandlung der Studie</u></p> <p>Die Berechtigung für eine Vorstudie und begleitende Behandlungen und Therapien, die erlaubt, beschränkt oder in dieser Studie verboten waren, sind unter Abschnitt 3.7 des CSP zu finden.</p> <p>Während der Studie war keine Chemotherapie für Patienten zugelassen, jedoch konnten auch andere Medikamente, nach Ermessen des Prüfarztes, für die Sicherheit und des Wohlbefindens des Patienten als notwendig erachtet und gegeben werden. Die Verabreichung aller Medikamente (Einschließlich der Prüfpräparate) wurde in dem Patiententagebuch und den Prüfbögen (CRF) aufgezeichnet.</p> <p>Die Substitutionsbehandlung, die während der Studie für die Behandlung von Bluthochdruck, QTc-Verlängerung, Hauttoxizität, Magen-Darm-Toxizität und MTC-bezogene Diarrhö vorgesehen ist, ist in Abschnitt 4.0 des CSP beschrieben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		<u>Behandlungcompliance</u> Die Behandlungcompliance wurde durch die Überprüfung der Tagebücher beurteilt. Die Patienten (oder deren Erziehungsberechtigte) waren dazu angehalten die Einnahme von jeder Dosis zu dokumentieren.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Diese Studie hat ein Open-Label-Design in Bezug auf die Behandlungsgruppen.
10	Analyseeinheit <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient Es wurden keine formalen statistischen Analysen zur Unterstützung des Studienberichts durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse aller Patienten wurde als alle Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurden, definiert. Dieses Analyse-Set wurde über alle Endpunkte Sicherheit, Wirksamkeit und PK verwendet.
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	<u>Statistische Methoden</u> Für diese Studie wurde kein statistischer Analyseplan vorbereitet. Das National Cancer Institute (NCI) erklärt die relevanten Daten und übergibt sie an AstraZeneca. Statistische Analysen wurden mit Phaster unter Verwendung von SAS [®] Software Version 9.2 und gegebenenfalls validierter Software durchgeführt. Die statistische Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte wurde zu den Kohorten dargestellt. Es wurden Auflistungen der patientenbezogenen Daten in Bezug auf die Dosis und Kohorte erstellt. Die Daten der Tumorbiopsien waren zum Stichtag des Datenschnitts der Studie nicht verfügbar. Es wurden keine formalen statistischen Analysen zur Unterstützung des Studienberichts durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse aller Patienten wurde als alle Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurden, definiert. Dieses Analyse-Set wurde über alle Endpunkte Sicherheit, Wirksamkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieinformation
		und PK verwendet.
Ergebnisse		
12	<p>Patientenfluss</p> <p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen <p>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen.</p>	<p>Alle 16 Patienten die in die Studie aufgenommen wurden erhielten eine Behandlung und schlossen den Zyklus 1 ab. 15 Patienten beendeten die beiden Zyklen 1 und 2 (Patient 3 konnte wegen Krankheitsprogression den Zyklus 2 nicht vollständig abschließen). Zum Zeitpunkt des Daten-Abschlusses hatten 4 Patienten die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen, für 2 von ihnen wurde die Studie beendet.</p>
13	<p>Aufnahme/Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p>Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben und der Stichtag für den Datenabschluss war der 17. Juli 2011.</p>
a: nach TREND 2004		

Tabelle 4-90: Vandetanib Dosis-Nomogramm

Dosierung (mg/m²)							
100	BSA (m ²)	0,50 – 0,62	0,63 – 0,87	0,88 – 1,12	1,13 – 1,37	1,38 – 1,75	> 1,75
	Dosis (mg)	50	75	100	125	150	200
150	BSA (m ²)	0,50 – 0,75	0,76 – 0,91	0,92 – 1,16	1,17 – 1,50	1,51 – 1,83	> 1,83
	Dosis (mg)	100	125	150	200	250	300
<p>Anmerkung: Vandetanib wurde als 10 mg/ml orale Lösung, 50 mg und 100 mg Tabletten ausgegeben. Eine Kombination von Tabletten und oraler Lösung konnte verwendet werden. Zum Beispiel, eine Dosis von 75 mg konnte eine 50 mg Tablette plus 2,5 ml orale Lösung sein.</p> <p>BSA: Körperoberfläche (engl. body surface area)</p>							

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

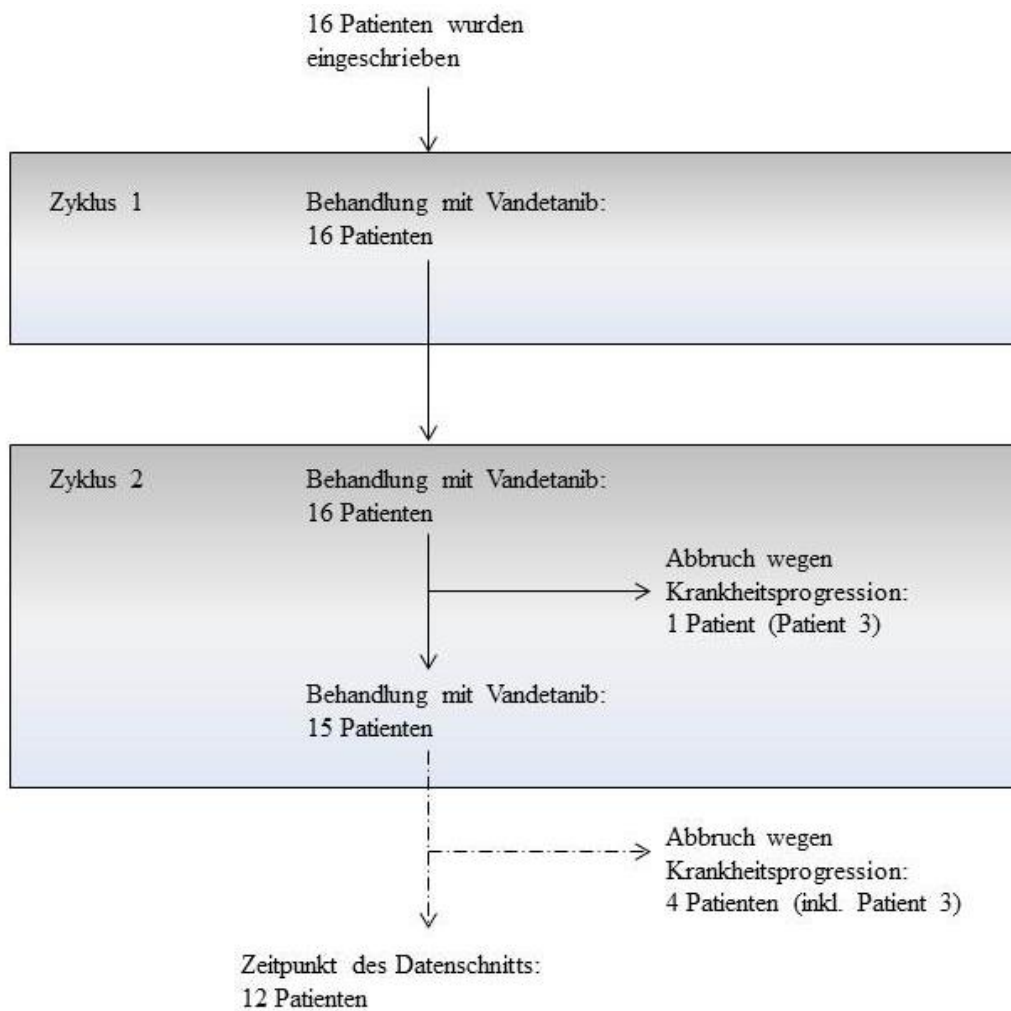


Abbildung 4-13: Patientenfluss der pädiatrischen Studie 98 gemäß TREND

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 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die pädiatrische Studie 98

Studie: Studie 98

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma (IRUSZACT0098)	Studie 98

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:

Open-Label Studiendesign.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkteheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkteheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Beste prozentuale Veränderung in der Tumorgroße**1. Verblindung der Endpunkteheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Veränderung der Veränderung der tumorbedingten Diarrhö**1. Verblindung der Endpunkteheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkteheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um keine verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

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: