

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Eigene Tabellen	9
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	80
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS)– RCT	81
4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)– RCT.....	89
4.3.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)– RCT	94
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit– RCT.....	96

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	104
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	106
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	106
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	108
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	110
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	114
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	135
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	137
4.3.2.1.3.1	Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT	137
4.3.2.1.3.1.1	Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT	137
4.3.2.1.3.1.2	Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT	150
4.3.2.1.3.1.3	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) – indirekte Vergleiche aus RCT	157
4.3.2.1.3.1.4	Endpunkt Verträglichkeit– indirekte Vergleiche aus RCT.....	160
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	178
4.3.2.1.3.2.1	Endpunkt Gesamtüberleben (OS) Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	178
4.3.2.1.3.2.2	Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	178
4.3.2.1.3.2.3	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	180
4.3.2.1.3.2.4	Endpunkt Verträglichkeit Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	180
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	181
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	181
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	181
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	182
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	182
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	183
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	184
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	184
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	184
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	184
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	184
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	185
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	186

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	188
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	188
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	192
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	196
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	196
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	196
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	198
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	198
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	198
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	199
4.7	Referenzliste.....	200
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	207
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	218
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	222
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	224
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	238
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	259

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	82
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-12: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib	86
Tabelle 4-13: Ergebnisse der adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib	86
Tabelle 4-14: Ergebnisse der nicht adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus SELECT Studie mit Lenvatinib	87
Tabelle 4-15: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS).....	89
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib.....	92
Tabelle 4-18: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie mit Lenvatinib	93
Tabelle 4-19: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)	94
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95

Tabelle 4-21: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Verträglichkeit	96
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT Studie mit Lenvatinib – OR, RR und RD	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE nach MedDRA PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe aus SELECT Studie mit Lenvatinib – OR, RR und RD.....	101
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich	107
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich .	108
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich.....	111
Tabelle 4-29: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich	113
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für adjustierte indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden	138
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus SELECT und DECISION	138
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....	140
Tabelle 4-38: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie ^a mit Lenvatinib	142
Tabelle 4-39: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus DECISION Studie für Sorafenib (Datenschnitte: 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015).....	143

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die nicht adjustierte Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie ^a für Lenvatinib	145
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die nicht adjustierte Analyse für den Endpunkt OS aus DECISION Studie für Sorafenib (Datenschnitte: 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015, 30. August 2017)	145
Tabelle 4-42: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	147
Tabelle 4-43: Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	148
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden	150
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus SELECT und DECISION.....	150
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie ^a mit Lenvatinib – 95 %-KI.....	154
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus DECISION Studie mit Sorafenib – 95 %-KI.....	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt PFS aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	156
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	157
Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (QoL).....	158
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) in RCT für indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-53: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) aus RCT für indirekte Vergleiche	159
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden	160
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit aus SELECT und DECISION	160
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche.....	165
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT Studie ^a für Lenvatinib RR	167
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus DECISION Studie mit Sorafenib RR.....	168
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt einzelne UE aus SELECT Studie ^a für Lenvatinib RR	169

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt einzelne UE aus DECISION Studie mit Sorafenib RR	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT ^a und DECISION für Lenvatinib vs. Sorafenib	172
Tabelle 4-62: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE (Inzidenz $\geq 10\%$ im Sorafenibarm) aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	173
Tabelle 4-63: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 (UE Inzidenz $\geq 10\%$ im Sorafenibarm) aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	175
Tabelle 4-64: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne SUE (Inzidenz $\geq 2\%$ im Sorafenibarm) aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	177
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben aus SELECT ^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib	179
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	182
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	182
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	183
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	185
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	196
Tabelle 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien	199
Tabelle 4-72 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	208
Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	210
Tabelle 4-74 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	212
Tabelle 4-75 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	213
Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche)	214
Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche)	215
Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche)	216
Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (für indirekte Vergleiche)	217

Tabelle 4-80 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	218
Tabelle 4-81 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	218
Tabelle 4-82 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	219
Tabelle 4-83 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	219
Tabelle 4-84 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche).....	219
Tabelle 4-85 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche).....	220
Tabelle 4-86 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche)....	220
Tabelle 4-87 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche).....	220
Tabelle 4-88 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	222
Tabelle 4-89 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche).....	222
Tabelle 4-90 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien bei der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	224
Tabelle 4-91 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien bei der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche)	234
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT	238
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECISION	250
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT	260
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECISION	270

Eigene Tabellen

	Seite
Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich	19
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene..	28
Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich	36
Tabelle 4-F: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie	44
Tabelle 4-G: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der DECISION Studie..	45
Tabelle 4-H: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs.....	55
Tabelle 4-I: Übersicht Datenschnitte der SELECT Studie.....	75
Tabelle 4-J: Übersicht Datenschnitte der SELECT Studie	126
Tabelle 4-K: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene	194

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib	64
Abbildung 3: HR der Patienten im Lenvatinibarm und der Patienten der Kontrollgruppe, die in der OOL Behandlungsphase der SELECT Studie zu Lenvatinib gewechselt sind (Datenschnitt 15. Juni 2014)	84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib (Datenschnitt 15. Juni 2014)	85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib (Datenschnitt 15. November 2013)	91
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich	109
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib für den adjustierten indirekten Vergleich	110
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie ^a mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. Juni 2014)	142
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie ^a mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. Juni 2014)	144
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie ^a (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. November 2013).....	154
Abbildung 11: Flow-Chart der Patienten in der SELECT Studie	249
Abbildung 12: Flow-Chart der Patienten in der DECISION Studie	258

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AE	Unerwünschte(s) Ereignis(se) (Adverse Event(s))
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CNSR	Zensierungsindikator
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Tumoransprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTR	Clinical Trials Register
DB	Doppelblind
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DECISION	Study of Sorafenib in Locally Advanced or Metastatic Patients with Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancer
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DoR	Ansprechdauer (Duration of Response)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)

Abkürzung	Bedeutung
EbM	Evidenzbasierte Medizin (Evidence Based Medicine)
EC	European Commission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medical Database
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR	Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Giga-Becquerel
GEP	Gene-expression profiling
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IIR	Unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review)
INR	International Normalized Ration
IPCW	Inverse Probability Censoring Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IU	Internationale Einheit (für Stoffmengen; International Unit)

Abkürzung	Bedeutung
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IxRS	Interaktives Sprachdialog- und Websystem (Interactive Voice-response and Web-response System)
KI	Konfidenzintervall
mCi	Millicurie
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mU/l	Milli-Unit pro Liter
n.a.	Nicht angegeben
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht berechenbar (not estimable)
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified)
NYHA	New York Heart Association
ODD	Orphan Drug Designation
OL	Open-Label
OOL	Optionale Open-Label
OR	Chancenverhältnis (Odds Ratio)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PDGF	Plättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Teilweises Tumorsprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life)
RAI	Radiojodtherapie (Radioactive Iodine Therapy)

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
rhTSH	Rekombinantes Human Thyreoidea-stimulierendes Hormon
RKI	Robert Koch-Institut
RM	Randomisierungsmanagement
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SELECT	Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	Behandlungsbezogene(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Treatment Emergent Adverse Event(s))
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTP	Time to Progression
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierte(n) kontrollierte(n) Studie(n) (Randomized Controlled Trial(s), RCT) hinsichtlich eines Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (Radioactive Iodine Therapy, RAI) angesprochen hat, im Vergleich zu Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Lenvatinib erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der systemischen Therapie mit Sorafenib.

Die SELECT Studie (Lenvatinib vs. Placebo) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Ebenso entspricht die DECISION Studie (Sorafenib vs. Placebo) nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der SELECT und der DECISION Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da sowohl die SELECT Studie als auch die DECISION Studie Placebo-kontrolliert sind.

Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib oder Sorafenib) auf die Krankheitschwere des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, unter anderem anhand des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS). In der SELECT Studie hatten 23,7 % der Patienten bereits eine vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor- oder eine vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor Rezeptor-(VEGF / VEGFR)-zielgerichtete Therapie erhalten. Im Unterschied dazu waren VEGF / VEGFR-vorbehandelte Patienten von der Teilnahme an der DECISION Studie ausgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studien zu gewährleisten, wurden beim adjustierten indirekten Vergleich nur die Patienten der SELECT Studie betrachtet, die zuvor noch keine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Diese Teilpopulation der SELECT Studie und die Population der DECISION Studie sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	A1	Erwachsene Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.
Intervention	E2	Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel) einmal täglich	A2	Lenvatinib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (Lenvima®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom ; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	A1	Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres/ follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist
Intervention	E2	Sorafenib (Nexavar®) gemäß Fachinformation 400 mg (zwei Tabletten à 200 mg) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg)	A2	Sorafenib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Sorafenib (Nexavar®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts für die SELECT Studie (Lenvatinib im Vergleich zu Placebo) bzw. der identifizierten Vollpublikationen und Studienregistereinträgen für die DECISION Studie (Sorafenib im Vergleich zu Placebo). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

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

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

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

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein

niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Im Methodenpapier 5.0 des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit beschrieben:

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

Die weitere Beurteilung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene umfasste die Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch

Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Das **OS** wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben (IQWiG 2011).

Für den Endpunkt OS wurde aufgrund des Cross-over von Patienten aus dem Placeboarm in den Verumarm mit Lenvatinib als Hauptanalyse das Ergebnis der Cox-Regression auf Basis eines Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt, in dem für die Verzerrung durch das Cross-over adjustiert wurde. Als Sensitivitätsanalyse wurden ebenfalls sowohl die nicht-adjustierten Analysen für die beiden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der European Medicines Agency (EMA) verfügbaren Datenschnitte, also 15. November 2013 und 15. Juni 2014, als auch die adjustierte Analyse mittels RPSFTM zusätzlich für den Datenschnitt 15. November 2013 dargestellt. Die Methodik des RPSFTM ist in Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben.

Wie auch in der SELECT Studie führt das Cross-over Design der DECISION Studie zu einer Verzerrung der OS-Daten. Deswegen wurden die Daten für das OS bzgl. des möglichen Cross-over von Placebo zu Sorafenib nach einem Progress mittels RPSFTM adjustiert. Für alle Analysen wurden die Konfidenzintervalle, um eine mögliche Varianz durch das Cross-over abzubilden, mit dem Cox Modell und Bootstrapping-Verfahren berechnet (Brose 2016).

PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat (Eisai 2014). Somit dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf die Tumorprogression unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt (FDA 2007).

Dabei wird ein länger anhaltendes PFS zumeist als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsendpunkte zu überwiegen (EMA 2012). Der Endpunkt PFS wird dem folgend im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, da sich mit Eintritt eines Progresses die Gesamtüberlebenszeit des Patienten verringert und die Lebensqualität eingeschränkt ist.

PFS wurde in der SELECT Studie und DECISION Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Tumorprogression in der SELECT Studie wurde mittels einer verblindeten, unabhängigen radiologischen Bewertung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien Version 1.1 durch ein

Zentrallabor beurteilt (Eisai 2014). In der DECISION Studie wurden zur Bewertung der Krankheitsprogression die RECIST Kriterien Version 1.0 verwendet (Brose 2014). Bei den RECIST Kriterien handelt es sich um eine etablierte Methodik, um über die Größenänderung der Zielläsionen die Tumorantwort auf die Therapie zu bewerten. Dabei wird die Größe der Zielläsionen mit einer einfachen linearen Summation gemessen. Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar (Eisenhauer 2009). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009).

Kommt es zu einer Tumorprogression, zu Metastasen oder zu einem Rezidiv, ist dies für den betroffenen Patienten schwerwiegend (Berg 2011). Es kommt dabei zur Verschlechterung bzw. zum Auftreten neuer krankheitsspezifischer Symptome sowie zu einer starken psychischen Belastung, z. B. der sog. Progredienzangst (Herschbach 2001; Herschbach 2014; Mehnert 2006). Hierbei handelt es sich um eine reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht, die im Rahmen einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen, oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht (Hesse 2016). Diese Progredienzangst und deren mögliche Behandlung spielt eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen einer palliativen Versorgung von Patientinnen und Patienten (Hesse 2016). Eine Verlängerung des PFS führt zu einem verzögerten Eintreten der Progredienzangst und der krankheitsspezifischen Symptome, was wiederum eine Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten mit sich bringt. Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen und stellt für den Patienten einen selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde das PFS in den letzten Jahren von der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) als Endpunkt bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM 2011). Wie oben erwähnt, wird ein länger anhaltendes PFS als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellte fest, dass das PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergehen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt (EMA 2012). Somit ist PFS explizit als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt, aber auch im Rahmen des Themenkomplexes Mortalität / Morbidität zu betrachten.

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

Für die Zulassung von Lenvatinib wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der SELECT und DECISION Studie herangezogen.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen keine verwertbaren Daten aus den relevanten Einzelstudien vor.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2017).

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Zusatznutzen bezüglich der Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, ausführlich dargestellt.

Ergänzend werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 die folgenden Verträglichkeitsendpunkte bei der Beschreibung der SELECT Studie dargestellt:

- einzelne UE nach dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Preferred Term (PT) mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe.

Die zulassungsrelevante SELECT Studie enthält keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Sorafenib, daher werden alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weiterführende, ergänzende Daten zur Verträglichkeit von Lenvatinib anhand der SELECT Studie befinden sich in Anlage I (Eisai 2019).

In Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4 werden im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs die folgenden Verträglichkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

- einzelne UE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne SUE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 2\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden.

Diese Darstellungen von Einzel-UE dienen der näheren Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib und Sorafenib und werden aus den folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

Zum einen sind alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da die zulassungsrelevante SELECT Studie keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Sorafenib enthält. Zum anderen beinhalten die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da einzelne UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere des einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Dementsprechend werden die Effektmaße Relatives Risiko (Relative Risk, RR), Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) und Risikodifferenz (Risk Difference, RD) dieser Endpunkte rein deskriptiv dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2010). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib bewertet. Brückenkomparator ist Placebo. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der Hazard Ratios von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand des statistischen Vorteils von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS betrachtet. Wie auch schon in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit werden für die Endpunkte das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten herangezogen.

Mortalität

In der SELECT Studie zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-Vorbehandelten ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Placebo beim Wirksamkeitsendpunkt OS, wenn für das Cross-over adjustiert wurde. In den nicht adjustierten OS-Analysen zeigte sich in allen Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Placebo. In der DECISION Studie zeigte sich sowohl in den adjustierten als auch den nicht adjustierten Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter OS-Vorteil für Sorafenib gegenüber Placebo. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer und klinisch relevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Dabei zeigt sich für die HR ein Trend zugunsten von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im adjustierten indirekten Vergleich. Dabei weist der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem ersten DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 ein HR von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) auf, der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem dritten DECISION Datenschnitt vom 31. Juli 2015 ein HR von 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]). In Bezug auf die nicht für das Cross-over adjustierte Analyse zeigt sich ebenfalls im adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt vom 30. August 2017 und 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) für den DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012. Damit zeigte sich über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen Trend zugunsten reiferer Daten aufwies.

Morbidität

Für Lenvatinib konnte gegenüber Placebo ein klarer und statistisch signifikanter Vorteil beim PFS sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-vorbehandelten Patienten in allen Analysen gezeigt werden. In der DECISION Studie zeigte sich für Sorafenib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Placebo. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein deutlicher, statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber von Sorafenib mit einer HR von 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]). Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung. Damit zeigte sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben, sodass keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zu Verträglichkeit auf Basis der SELECT und der DECISION Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Sorafenib Nachteile gegenüber Placebo. Diese Nachteile entsprechen den Erwartungen, da die Vergleiche nicht gegen eine aktive Kontrolle, sondern gegen Placebo erfolgten. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keinen Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich bei der Analyse ein signifikanter, aber nicht bewertungsrelevanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib bei dem Einzel-UE Alopezie (RR=0,33; 95 %-KI [0,12; 0,93]). In den weiteren Einzel-UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.08.2012)	HR: 0,77 [0,20; 2,93]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.05.2013)	HR: 0,68 [0,26; 1,75]	
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.07.2015)	HR: 0,61 [0,25; 1,47]	
Morbidität		
PFS (IIR per RECIST)	HR: 0,34 [0,22; 0,52]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
UE*	RR: 0,97 [0,89; 1,05]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE vom CTCAE Grad \geq 3	RR: 1,33 [0,92; 1,91]	
SUE	RR: 1,44 [0,91; 2,28]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,78 [0,24; 2,50]	
*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrads enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich im Themenkomplex Mortalität / Morbidität mit den Endpunkten OS und PFS ein teils numerischer, teils signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die sehr deutlichen Vorteile im Aufhalten der Progression spiegeln sich dabei klar in den numerischen Vorteilen im Gesamtüberleben wider, wobei hier wegen der erhöhten Unsicherheit und Variabilität der Analysen durch das Cross-over nicht die Signifikanz erreicht wird, aber mit Hazard Ratios von 0,77 bis 0,61 vom frühen zum späten Datenschnitt der DECISION Studie eine klare Tendenz für Überlegenheit aufzeigen. Da hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA bestehen und im OS eine hohe Unsicherheit vorliegt, ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib.

Für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib und Sorafenib ist insgesamt vergleichbar, vorhersehbar und beherrschbar. Es wurden Vorteile von Lenvatinib beim progressionsfreien Überleben im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens für diese unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte aufgezeigt. Lenvatinib führt gegenüber der ZVT Sorafenib zu bedeutsamen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Sorafenib somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

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.

Fragestellung

Lenvatinib ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018a).

Für Lenvatinib zur Behandlung von Patienten mit follikulären oder papillären Schilddrüsenkarzinom wurden am 26.04.2013 Orphan Drug Designations (ODD) erteilt, die am 24.06.2015 bestätigt wurden (EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121, 26/04/2013) (EC 2013a, 2013b). Der G-BA hat mit Beschluss vom 17.12.2015 den Zusatznutzen von Lenvatinib als Orphan Drug im Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat“ als „nicht quantifizierbar“ bewertet (Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164) (G-BA 2015).

Die ODD wurden auf Antrag von Eisai am 01.08.2018 zurückgezogen, weshalb eine neue Nutzenbewertung notwendig wird. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung des G-BA somit ein

Dossier für Lenvatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, mit Nachweisen zum Zusatznutzen zu übermitteln und der Zusatznutzen gegenüber der ZVT nachzuweisen.

Die ZVT für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist Sorafenib (G-BA 2018a).

Daraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Fragestellung: Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus RCT (Randomized Controlled Trial(s), randomisierte(n) kontrollierte(n) Studie(n)) hinsichtlich eines Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, im Vergleich zu Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Patientenpopulationen

Lenvatinib (Lenvima®) ist gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018a).

Intervention

Die für die Nutzenbewertung relevante Therapie ist Lenvatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der selektiv die Kinaseaktivitäten der VEGF-Rezeptoren VEGFR1, VEGFR2 und VEGFR3 sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende Tyrosinkinasen, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten Wachstumsfaktors (Fibroblast Growth Factor, FGF) und den Rezeptor PDGFR α des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (Platelet-derived Growth Factor Receptor, PDGF), sowie c-KIT und Rearranged During Transfection (RET) hemmt. Lenvatinib ist der erste Wirkstoff, der gleichzeitig sowohl die Tätigkeit der Tyrosinkinasen des VEGF als auch des FGF hemmt. Der Wirkmechanismus von Lenvatinib ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinoms, das nicht auf eine Radiojodtherapie

(RAI) angesprochen hat, erfolgt gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib (G-BA 2018a).

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Sorafenib.

Endpunkte und Studientypen

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger RCT betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber der ZVT untersucht. Dazu werden eine Phase-III, 2:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie (SELECT) und eine Phase-III, 1:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie (DECISION) herangezogen.

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-D und Tabelle 4-E.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2014). Zur Definition des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten,

differenzierten (papillären / follikulären / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinoms, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist, siehe Modul 3.2.1.

Intervention

Die Intervention ist Lenvatinib (Lenvima®), ein oraler TKI für multiple Rezeptor-Tyrosinkinase, der über einen neuartigen Bindungsmodus selektiv die Kinaseaktivität von VEGF-Rezeptoren sowie die Aktivität weiterer Tyrosinkinase inhibiert. Die Bewertung erfolgt in der für die DTC-Indikation zugelassenen Dossierung von Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel) einmal täglich (Eisai 2018a).

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich für die Patientenpopulation kommen auch Studien in Betracht, die einen geeigneten Brückenkomparator für den Vergleich mit Sorafenib in zugelassener Dosierung betrachten.

Vergleichstherapie

Bezüglich der Vergleichstherapie werden keine Einschränkungen gemacht.

Patientenrelevante Endpunkte

Als Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens sollen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 3 Abs. 1 und § 5 Abs. 2) patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden (G-BA 2018b). Als patientenrelevanter therapeutischer Effekt wird dabei in Kapitel 5 Abschnitt 1 § 3 der Verfahrensordnung des G-BA jeder Effekt betrachtet, der sich den folgenden Kategorien zuordnen lässt:

- Verbesserung des Gesundheitszustands
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung des Überlebens
- Verringerung von Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität

Die folgenden Endpunkte werden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Studientyp

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

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer werden keine Einschränkungen gemacht, da die Studiendauer einen Teil der Zielgröße OS darstellt.

Sprache

Es werden ausschließlich Publikationen in deutscher und englischer Sprache eingeschlossen.

Publikationstyp

Es werden nur Studien eingeschlossen, zu denen eine Vollpublikation oder ein Studienbericht verfügbar ist, der den Kriterien des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements genügt und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation vorlagen. Ausgeschlossen wurden Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation.

Studienstatus

Es werden ausschließlich abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen, eingeschlossen. Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, werden ausgeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	A1	Erwachsene Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.
Intervention	E2	Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel) einmal täglich	A2	Lenvatinib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (Lenvima®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	A1	Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist
Intervention	E2	Sorafenib (Nexavar®) gemäß Fachinformation 400 mg (zwei Tabletten à 200 mg) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg)	A2	Sorafenib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Sorafenib (Nexavar®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

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 bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 27. November 2018. Die Recherche wurde in den Datenbanken

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp „Randomisierte kontrollierte Studien“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lenvatinib und der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 28. November 2018 in den öffentlich zugänglichen Studienregistern

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

durchgeführt. Die Suche wurde an das jeweilige Studienregister angepasst. Zusätzliche Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern finden sich in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

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

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

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts für die SELECT Studie (Lenvatinib im Vergleich zu Placebo) bzw. der identifizierten Vollpublikationen und Studienregistereinträgen für die DECISION Studie (Sorafenib im Vergleich zu Placebo). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

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

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

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

Im Methodenpapier 5.0 des IQWiG werden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit beschrieben (IQWiG 2017):

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

Die weitere Beurteilung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene umfasste die Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen (IQWiG 2017).

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.

Studiendesign und Methodik der eingeschlossenen RCT (SELECT und DECISION) wurden anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

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

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.

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.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen der Studien zum Nachweis des Zusatznutzens wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten für die Einzelstudien verwendet.

Die Patientenpopulation der SELECT Studie umfasst erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. Die nachfolgende Tabelle 4-F gibt einen Überblick über die demografischen und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie.

Tabelle 4-F: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht (kategorial)	Männlich Weiblich
Alter (kontinuierlich)	Jahre
Altersklasse (kategorial)	≤ 65 > 65 Jahre
Region (kategorial)	Europa Nordamerika Andere

Kategorie	Ausprägung
Ethnische Gruppe (kategorial)	Weißer Schwarze oder Afro-Amerikaner Asiaten (Japaner, andere Asiaten) Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner Andere
Ethnizität (kategorial)	Hispanic oder Lateinamerikaner Nicht Hispanic oder Lateinamerikaner
TSH ($\mu\text{IU/ml}$) (kategorial)	$\leq 0,5$ $>0,5$ bis $\leq 2,0$ $>2,0$ bis $\leq 5,5$
Körpergewicht (kontinuierlich)	Kilogramm
Körpergröße (kontinuierlich)	Zentimeter
ECOG-PS (kategorial)	0 1 2 3
Vorherige VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapien (kategorial)	0 1
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; IU: internationale Einheit; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor Quelle: Eisai 2014	

Die Patientenpopulation der DECISION Studie umfasst erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. Die nachfolgende Tabelle 4-G gibt einen Überblick über die demografischen und Baseline-Patientencharakteristika der DECISION Studie.

Tabelle 4-G: Demografische und Baseline-Patientencharakteristika der DECISION Studie

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht (kategorial)	Männlich Weiblich
Alter (kontinuierlich)	Jahre
Altersklasse (kategorial)	≤ 60 > 60 Jahre
Region	Europa

Kategorie	Ausprägung
(kategorial)	Nordamerika Asien
Ethnische Gruppe (kategorial)	Weißer Asiaten Schwarze Hispanic Andere oder nicht berichtet
Metastasen (kategorial)	Lokal fortgeschritten Fernmetastasen
Zeit ab Diagnose (kontinuierlich)	Monate
ECOG-PS (kategorial)	0 1 2
Histologie (kategorial)	Papillär Follikulär Wenig differenziert Gut differenziert Ohne Schilddrüse Medullär Onkozytäres Karzinom Karzinom, nicht anderweitig spezifiziert Fehlend / nicht diagnostizierbar
Häufigste metastatische Läsionsstellen (kategorial)	Lunge Lymphknoten Knochen Rippenfell / Brustfell Kopf und Nacken Leber
Baseline FDG-Aufnahme (kategorial)	Positiv Negativ Fehlend
Vorbehandlung (kategorial)	Mediane kumulative Radiojodaktivität (mCi) Frühere systemische Krebsbehandlung Vorherige Strahlentherapie
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; FDG: Fluordesoxyglucose; mCi: Millicurie Quelle: Brose 2014	

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Das **OS** wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben (IQWiG 2011).

Für den Endpunkt OS wurde aufgrund des Cross-over von Patienten aus dem Placeboarm in den Verumarm mit Lenvatinib als Hauptanalyse das Ergebnis der Cox-Regression auf Basis eines RPSFTM für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt, in dem für die Verzerrung durch das Cross-over adjustiert wurde. Als Sensitivitätsanalyse wurden ebenfalls sowohl die nicht-adjustierten Analysen für die beiden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA verfügbaren Datenschnitte, also 15. November 2013 und 15. Juni 2014, als auch die adjustierte Analyse mittels RPSFTM zusätzlich für den Datenschnitt 15. November 2013 dargestellt. Die Methodik des RPSFTM ist in Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben.

Wie auch in der SELECT Studie führt das Cross-over Design der DECISION Studie zu einer Verzerrung der OS-Daten. Deswegen wurden die Daten für das OS bzgl. des möglichen Cross-

over von Placebo zu Sorafenib nach einem Progress mittels RPSFTM adjustiert. Für alle Analysen wurden die Konfidenzintervalle, um eine mögliche Varianz durch das Cross-over abzubilden, mit dem Cox Modell und Bootstrapping-Verfahren berechnet (Brose 2016).

PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat (Eisai 2014). Somit dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf die Tumorprogression unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt (FDA 2007).

Dabei wird ein länger anhaltendes PFS zumeist als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsendpunkte zu überwiegen (EMA 2012). Der Endpunkt PFS wird dem folgend im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, da sich mit Eintritt eines Progresses die Gesamtüberlebenszeit des Patienten verringert und die Lebensqualität eingeschränkt ist.

PFS wurde in der SELECT Studie und DECISION Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat). Die Tumorprogression in der SELECT Studie wurde mittels einer verblindeten, unabhängigen radiologischen Bewertung anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch ein Zentrallabor beurteilt (Eisai 2014). In der DECISION Studie wurden zur Bewertung der Krankheitsprogression die RECIST Kriterien Version 1.0 verwendet (Brose 2014). Bei den RECIST Kriterien handelt es sich um eine etablierte Methodik, um über die Größenänderung der Zielläsionen die Tumorantwort auf die Therapie zu bewerten. Dabei wird die Größe der Zielläsionen mit einer einfachen linearen Summation gemessen. Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar (Eisenhauer 2009). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009).

Kommt es zu einer Tumorprogression, zu Metastasen oder zu einem Rezidiv, ist dies für den betroffenen Patienten schwerwiegend (Berg 2011). Es kommt dabei zur Verschlechterung bzw. zum Auftreten neuer krankheitsspezifischer Symptome sowie zu einer starken psychischen Belastung, z. B. der sog. Progredienzangst (Herschbach 2001; Herschbach 2014; Mehnert 2006). Hierbei handelt es sich um eine reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht, die im Rahmen einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen, oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht (Hesse 2016). Diese Progredienzangst und deren mögliche Behandlung spielt eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen einer palliativen Versorgung von Patientinnen und Patienten (Hesse 2016). Eine Verlängerung des PFS führt zu einem verzögerten Eintreten der Progredienzangst und der krankheitsspezifischen Symptome, was wiederum eine Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten mit sich bringt. Das Hinauszögern einer

Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen und stellt für den Patienten einen selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde das PFS in den letzten Jahren von der EMA und der FDA als Endpunkt bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das BfArM erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM 2011). Wie oben erwähnt, wird ein länger anhaltendes PFS als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Das CHMP der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS anerkannt wird. Die CHMP SAG for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellte fest, dass das PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergehen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt (EMA 2012). Somit ist PFS explizit als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt, aber auch im Rahmen des Themenkomplexes Mortalität / Morbidität zu betrachten.

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

Für die Zulassung von Lenvatinib wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der SELECT und DECISION Studie herangezogen.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen keine verwertbaren Daten aus den relevanten Einzelstudien vor.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2017).

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Zusatznutzen bezüglich der Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten ausführlich dargestellt.

Ergänzend werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 die folgenden Verträglichkeitsendpunkte bei der Beschreibung der SELECT Studie dargestellt:

- einzelne UE nach MedDRA PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe.

Die zulassungsrelevante SELECT Studie enthält keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib, daher werden alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weiterführende, ergänzende Daten zur Verträglichkeit von Lenvatinib anhand der SELECT Studie befinden sich in Anlage I (Eisai 2019).

In Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4 werden im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs die folgenden Verträglichkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

- einzelne UE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne SUE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 2\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden.

Diese Darstellungen von Einzel-UE dienen der näheren Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib und Sorafenib und werden aus den folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

Zum einen sind alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da die zulassungsrelevante SELECT Studie keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib enthält. Zum anderen beinhalten die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da einzelne UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine

doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere des einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Dementsprechend werden die Effektmaße RR, OR und RD dieser Endpunkte rein deskriptiv dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

In der SELECT Studie wurden für den Endpunkt PFS die folgenden Sensitivitätsanalysen vorab geplant:

- Definition von PFS anhand des aktuell berichteten Zeitpunkts des Progresses (festgestellt mittels IIR) oder Tod, unabhängig von fehlenden Bewertungen, Behandlungsabbruch oder der Einnahme von neuen Onkologika.
- Definition von PFS anhand der radiologischen Bewertung des Prüfarztes oder Tod.
- Für den Fall, dass sich eine Imbalance zwischen den zwei Behandlungsarmen in den Intervallen der Tumorbewertung zeigt: Verwendung einheitlich geplanter Zeitpunkte der radiologischen Bewertung, um den Zeitpunkt der Zensurierung und der Ereignisse abhängig von der Äquivalenz der radiologischen Bewertungsintervalle zwischen den zwei Behandlungsarmen zu definieren.

Für den Endpunkt OS wurden als Sensitivitätsanalysen sowohl die nicht-adjustierten Analysen für die beiden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA verfügbaren Datenschnitte, also 15. November 2013 und 15. Juni 2014, als auch die adjustierte Analyse mittels RPSFTM zusätzlich für den Datenschnitt 15. November 2013 dargestellt. Die Methodik des RPSFTM ist in Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für die DECISION Studie wurde als Sensitivitätsanalyse die nicht-adjustierten Analysen zu den Datenschnitten 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 und 30. August 2017 durchgeführt. Diese nicht-adjustierten Analysen wurden in einem adjustierten indirekten Vergleich mit der nicht-adjustierten Analyse zum Datenschnitt 15. Juni 2014 der SELECT Studie verglichen.

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.

Das Ziel von Subgruppenanalysen besteht darin, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Die Ergebnisse werden hinsichtlich

potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht.

Folgende Subgruppenanalysen wurden im klinischen Studienprotokoll der SELECT Studie prädefiniert und im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) berichtet (Eisai 2014):

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Ethnische Herkunft (Weiße; Schwarze; Andere)
- Altersgruppen (≤ 65 ; ≥ 65 Jahre)
- Geografische Region (Europa; Nordamerika; Andere)
- Vorherige VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie (0; 1)
- TSH zu Baseline ($\mu\text{IU/ml}$) ($\leq 0,5$; $> 0,5$ bis $\leq 2,0$; $> 2,0$ bis $5,5$)
- Histologie (papillär; follikulär).

Damit decken die im klinischen Studienprotokoll der SELECT Studie prädefinierten und im CSR berichteten Subgruppenanalysen auch die Faktoren ab, die gemäß der Formatvorlage bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen. Geschlecht und Alter befinden sich unter den prädefinierten Subgruppenanalysen. Krankheitsschwere bzw. - Stadium werden durch die prädefinierte Subgruppenanalyse zu vorheriger VEGF / VEGFR-zielgerichteter Therapie abgedeckt. Zentrums- und Ländereffekte werden durch die prädefinierte Subgruppenanalyse zur geografischen Region abgedeckt.

Für die Subgruppenanalysen des adjustierten indirekten Vergleichs mit Sorafenib stehen die in den Publikationen der DECISION Studie aufgeführten Subgruppen zur Verfügung (Brose 2014):

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Altersgruppen (< 60 ; ≥ 60 Jahre)
- Histologie (papillär; Hürthle-Zell; follikulär, nicht-Hürthle-Zell; wenig differenziert)
- Geografische Region (Europa; Nordamerika; Asien)
- Lungenmetastasen (ja; nein)
- Knochenmetastasen (ja; nein)
- Fluordesoxyglucose (FDG)-Aufnahme (positiv; negativ)
- Anzahl der Ziel- und Nicht-Zielläsionen (< 5 ; ≥ 5)
- Zielläsionengröße (< 71 mm; ≥ 71 mm)
- Kumulative RAI ≥ 600 mCi (ja, nein)

Um einen adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen, muss die Definition der Subgruppen der DECISION Studie entsprechen bzw. müssen die Daten in der SELECT Studie

erhoben worden sein. Dementsprechend ist der adjustierte indirekte Vergleich für folgende Subgruppen möglich:

Tabelle 4-H: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs

Merkmals	Subgruppen
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ Weiblich
Altersklasse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 60 ▪ > 60 Jahre
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa ▪ Nordamerika ▪ Asien ▪ Andere
Lungenmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein
Knochenmetastasen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja ▪ Nein
Anzahl der Ziel- und Nicht-Zielläsionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5 ▪ ≥ 5
Zielläsionengröße	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 71mm ▪ ≥ 71mm
Kumulative RAI Dosis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 600 mCi ▪ ≥ 600 mCi
mCi: Millicurie; RAI: Radiojodtherapie Quelle: Brose 2014	

In der Publikation Brose et al 2014, aus welcher die Daten zu Sorafenib für den adjustierten indirekten Vergleich extrahiert wurden, liegen keine tabellarischen Angaben zu den Subgruppenanalysen für PFS vor. In Abbildung 2B der Brose et al. 2014 Publikation werden jedoch in einem Forest-Plot für die oben beschriebenen Subgruppenanalysen die einzelnen HR und 95 % KI für jedes Stratum dargestellt (Brose 2014). Die Lage der Punktschätzer und die Grenzen der 95 % KI wurden mittels Digitizeit, Version 2.1.4 ausgelesen und somit für den adjustierten indirekten Vergleich nutzbar gemacht.

Aufgrund der unterschiedlichen Subtypen und insbesondere fehlender Informationen zur Operationalisierung bei der DECISION Studie hinsichtlich Histologie kann keine interpretierbare Subgruppenanalyse für den adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt werden. Während in der SELECT Studie papillär und follikulär als Subtypen definiert sind, wurde in der DECISION Studie eine Subgruppenanalyse der Histologie nach papillär; Hürthle-Zell; follikulär, nicht-Hürthle-Zell; wenig differenziert durchgeführt (Brose 2014; Eisai 2014).

Entsprechend ihrer Herkunft existieren beim DTC die Unterformen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) und follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) (mit Hürthle-Zell-Karzinom als oxyphile Variante des FTC) (Mann 2002; Reiners 2006; Schubert-Fritschle 2013). Die meisten Tumore sind histologisch heterogen, sowohl papillär als auch follikulär, weshalb sie früher als gemischtes papilläres und follikuläres Karzinom bezeichnet wurden. Die aktuelle Klassifizierung basiert jedoch auf der Dominanz des histologischen Musters. Innerhalb der DTC gibt es Varianten des Papillarkarzinoms. So wird beispielsweise eine follikuläre Variante des Papillarkarzinoms diagnostiziert, wenn die follikuläre Histologie vorherrscht (Shah 2015). Aufgrund der vielfach nicht einfachen Abgrenzbarkeit ergeben sich häufig definitorische Schwierigkeiten hinsichtlich der histologischen Diagnose und somit auch der Klassifikation (DGAV 2012). Entsprechend fehlender Informationen bzgl. der Zuordnung bzw. der Operationalisierung zu den Histologietypen in der DECISION Studie aus den verfügbaren Quellen ist eine Subgruppenanalyse nicht interpretierbar.

Durchführung der Subgruppenanalysen

Explorative Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung für die Endpunkte durchgeführt, für die entsprechende Angaben für Sorafenib zum adjustierten indirekten Vergleich vorlagen.

Für sämtliche Analysen zur Beschreibung der SELECT Studie in 4.3.1, für alle Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Analysen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dies betrifft sowohl die in Kapitel 4.3.1 und 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen als auch die ergänzenden Analysen zur Verträglichkeit (einzelne UE nach MedDRA PT).

Darstellung der Subgruppenanalysen

Im vorliegenden Dossier werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die entsprechende Informationen aus beiden Studien, die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs verglichen wurden, vorlagen. Es wurde keine Berechnung der Interaktionstests für den adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt, da solche im Rahmen von adjustierten indirekten Vergleichen nicht interpretierbar sind.

Interpretation der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren. Damit ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *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.*

Für die Patientenpopulation wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für adjustierte indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für die Meta-Analyse der Lenvatinib Studien gegenüber dem Brückenkomparator Placebo.
- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib und der ZVT bezüglich methodischer Aspekte.
- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib und der ZVT bezüglich medizinischer Aspekte.

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, darf ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Da nur eine Lenvatinib Studie für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und somit keine Metanalyse durchgeführt wird, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da nur für dieses Studien (SELECT und DECISION) mit Lenvatinib und der ZVT Sorafenib in der Patientenpopulation vorlagen.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo vorgenommen (Bucher 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Lenvatinib und der ZVT Sorafenib entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurde der adjustierte indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes OR, bzw. RR) zwischen Lenvatinib und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der ZVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Lenvatinib (A) vs. der ZVT (B) kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB}) = \text{Var}(\psi_A)$

+ $\text{Var}(\psi_B)$, so dass ein $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-OR bzw. für das logarithmierte RR, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein KI für die OR bzw. für das RR zu erhalten.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen werden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um OR und Varianzen zu berechnen (siehe z. B. IQWiG Methodenpapier, IQWiG 2017).

Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wird mit dem Homogenitätstest von *Cochrane* überprüft und mit dem Maß I^2 quantifiziert (Higgins 2003). Da der Homogenitätstest – auch aufgrund der üblicherweise geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien – eine geringe statistische Teststärke hat, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 festgelegt. Zur Bewertung des Heterogenitätsmaßes I^2 können z. B. die vorgeschlagenen Kategorien von Higgins et al. verwendet werden (Higgins 2011). Ab einem Heterogenitätsmaß von $\geq 70\%$ wird von einer erheblichen Heterogenität ausgegangen. Bei Vorliegen einer erheblichen Heterogenität ($I^2 \geq 70\%$) sollten adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis der Einzelstudien und nicht auf Basis einer Meta-Analyse berechnet werden.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Lenvatinib und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Der adjustierte indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für Lenvatinib als auch für die ZVT vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da für die ZVT nur eine Studie vorlag.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
E7080-G000-303 (NCT01321554) (SELECT)	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend	Juli 2011 bis November 2013 (Datenschnittpunkt für die primäre Analyse) Verlängerungsphase laufend	Lenvatinib, Placebo

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

Der Stand der Tabelle 4-1 „Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ist der 01.12.2018.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

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.

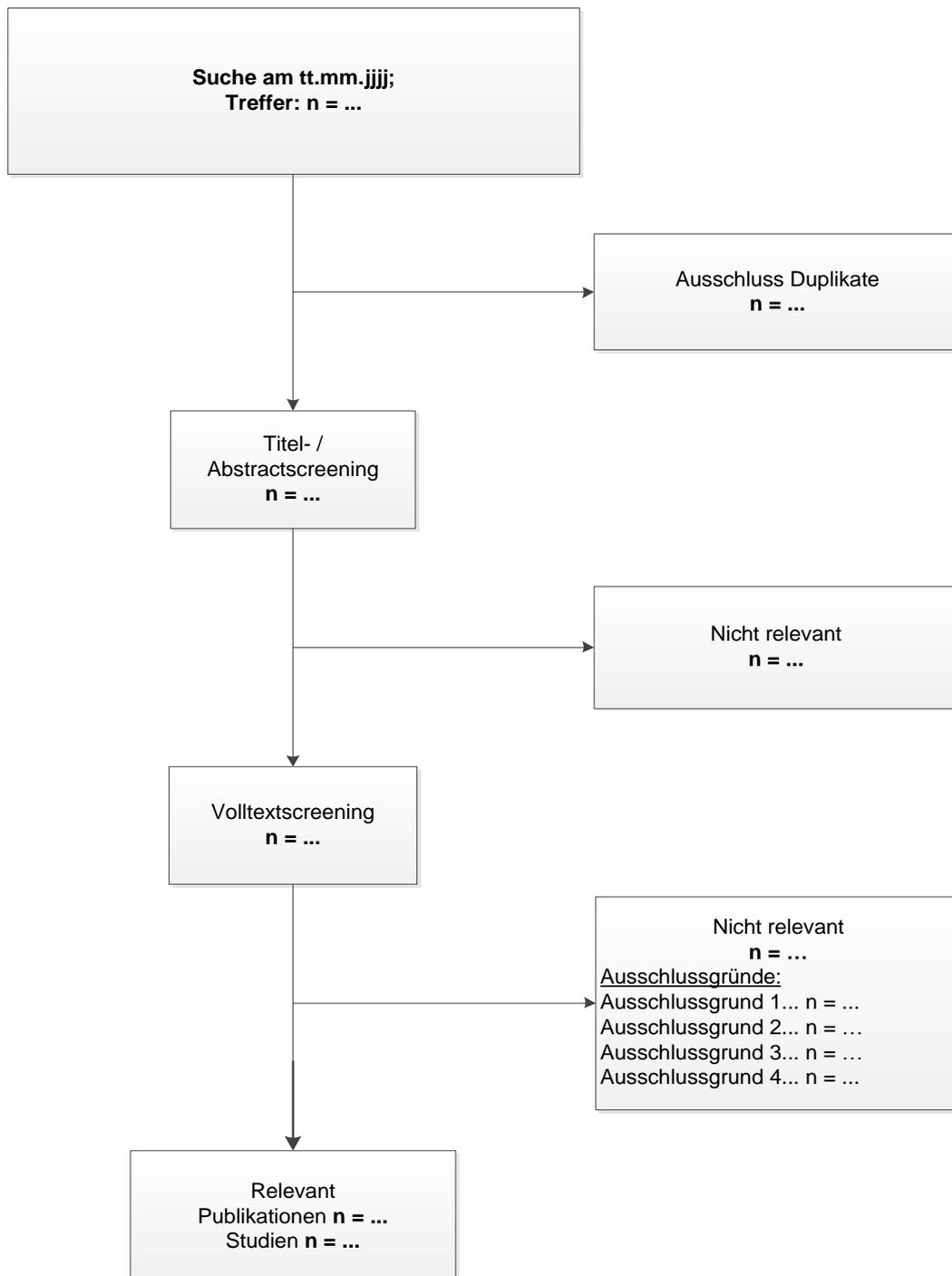


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 108 Literaturstellen identifiziert, davon elf in MEDLINE, 69 in EMBASE und 28 in der Cochrane Library. Es verblieben 66 Literaturstellen zur Erstselektion, nach der Bereinigung von 42 Duplikaten. Nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen in der Erstselektion wurden 62 Literaturstellen

übereinstimmend von beiden Reviewern ausgeschlossen. Demnach verblieben vier eingeschlossene Literaturstellen, die im Volltext bewertet wurden. Im Volltextscreening wurden weitere drei Literaturstellen ausgeschlossen. Es wurde somit eine im Volltext bewertete Literaturstelle von den Reviewern als relevant erachtet.

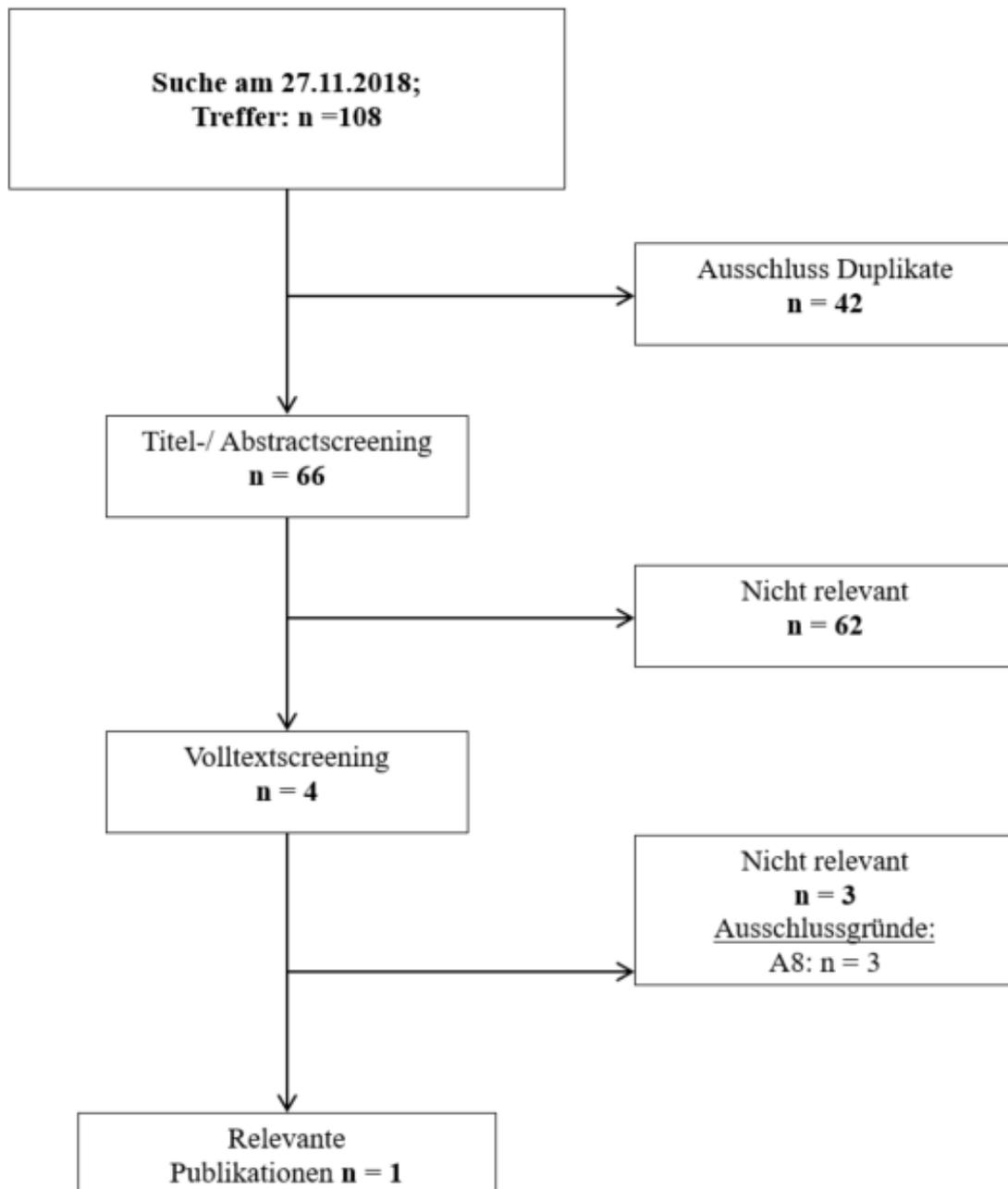


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
E7080- G000-303 (SELECT)	Clinicaltrials.gov NCT01321554 (ClinicalTrials.gov 2015) EU-CTR 2010-023783-41 (EU-CTR 2011) WHO ICTRP NCT01321554 (ICTRP 2018b) PharmNet.Bund 2010-023783-41 (PharmNet.Bund 2018b)	ja	ja (Schlumberger 2015)	laufend, nicht rekrutierend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>				

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

Die Recherche in Studienregistern zur Identifikation von RCT mit Lenvatinib wurde am 28.11.2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
E7080-G000-303 (SELECT)	ja	ja	nein	ja (Eisai 2014)	ja Clinicaltrials.gov NCT01321554 (ClinicalTrials.gov 2015) EU-CTR 2010-023783-41 (EU-CTR 2011) WHO ICTRP NCT01321554 (ICTRP 2018b) Pharm Net Bund 2010-023783-41 (PharmNet.Bund 2018b)	ja (Schlumberger 2015)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						
<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> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SELECT	RCT, doppelblind, Multi-Zentren, Placebo-kontrolliert; 2:1 Randomisierung; Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in einer Extensionsphase weiterbeobachtet, und konnten dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom, die in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt einen bestätigten Progress ihrer Erkrankung erlitten haben	Lenvatinib (n=261) Placebo (n=131)	1. <u>Prä-Randomisierungsphase</u> : Screening- und Baseline-Zeitraum (bis zu 28 Tage) 2. <u>Randomisierungsphase</u> : bis zum 214. Progressions-Ereignis 3. <u>Extensionsphase</u> : Möglichkeit des Cross-over zur optionalen Open-Label (OOL) Behandlung mit Lenvatinib nach bestätigtem Progress für Patienten des Placeboarms; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	<u>Ort</u> : 117 Zentren in 5 Regionen (Europäische Union, Nordamerika, Asiatisch-Pazifischer Raum, Japan und Lateinamerika) <u>Zeitraum</u> : 26.07.2011 bis 15.11.2013 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse)	<u>Primärer Endpunkt</u> : PFS <u>Sekundäre Endpunkte</u> : OS Sicherheitsparameter
<p>CSR: Klinischer Studienbericht; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; n: Anzahl der Patienten; OOL: Optionale Open-Label; OS: Overall Survival; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Clinical Trial</p> <p>Quelle: Eisai 2014</p>						

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

Studie	Lenvatinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SELECT	Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel), oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungs- zyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)	Placebo, Hartkapseln entsprechend den Hartkapseln von Lenvatinib, oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungs- zyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)	Patienten im Placeboarm, bei denen in der randomisierten Phase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in der Extensionsphase weiterbeobachtet, und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden oder gingen alternativ direkt in die Follow- up-Phase über.
IIR: unabhängige radiologische Bewertung Quelle: Eisai 2014			

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

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

Charakteristika	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Gesamt (N=392)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	62,1 (10,57)	61,5 (10,09)	61,9 (10,40)
Median (Min-Max)	64,0 (27-89)	61,0 (21-81)	63,0 (21-89)
Altersgruppe (Jahre) (N (%))			
≤ 65 Jahre	155 (59,4)	81 (61,8)	236 (60,2)
> 65 Jahre	106 (40,6)	50 (38,2)	156 (39,8)
Geschlecht (N (%))			
Männlich	125 (47,9)	75 (57,3)	200 (51,0)
Weiblich	136 (52,1)	56 (42,7)	192 (49,0)
Region (N (%))			
Europa	131 (50,2)	64 (48,9)	195 (49,7)
Nordamerika	77 (29,5)	39 (29,8)	116 (29,6)
Andere	53 (20,3)	28 (21,4)	81 (20,7)

Charakteristika	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Gesamt (N=392)
Ethnische Gruppe (N (%))			
Weißer	208 (79,7)	103 (78,6)	311 (79,3)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	4 (1,5)	4 (3,1)	8 (2,0)
Asiaten	46 (17,6)	24 (18,3)	70 (17,9)
Japaner	30 (11,5)	11 (8,4)	41 (10,5)
Andere Asiaten	16 (6,1)	13 (9,9)	29 (7,4)
Hawaiianer oder pazifische Inselbewohner	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Andere	2 (0,8)	0	2 (0,5)
Ethnizität (N (%))			
Hispanic oder Lateinamerikaner	10 (3,8)	9 (6,9)	19 (4,8)
Nicht Hispanic oder Lateinamerikaner	251 (96,2)	122 (93,1)	373 (95,2)
TSH (µIU/ml), (N (%))			
≤0,5	226 (86,6)	120 (91,6)	346 (88,3)
>0,5 bis ≤2,0	25 (9,6)	10 (7,6)	35 (8,9)
>2,0 bis ≤5,5	10 (3,8)	1 (0,8)	11 (2,8)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	75,7 (19,94)	78,3 (22,36)	76,6 (20,79)
Median (Min-Max)	73,3 (33-155)	74,0 (31-165)	73,5 (31-165)
Körpergröße (cm)^a			
Mittelwert (SD)	166,2 (10,68)	168,2 (11,71)	166,8 (11,07)
Median (Min-Max)	166,0 (138-193)	168,0 (145-198)	166,4 (138-198)
ECOG-PS (N (%))			
0	144 (55,2)	68 (51,9)	212 (54,1)
1	104 (39,8)	61 (46,6)	165 (42,1)
2	12 (4,6)	2 (1,5)	14 (3,6)
3	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Vorherige VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapie (N (%))			
0	195 (74,7)	104 (79,4)	299 (76,3)
1	66 (25,3)	27 (20,6)	93 (23,7)
<p>a: Bezieht sich auf N=255 Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden und N=130 Patienten, die Placebo erhalten haben (Gesamt: N=385)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; IU: Internationale Einheit; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p> <p>Quelle: Eisai 2014</p>			

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde die SELECT Studie herangezogen und in einem adjustierten indirekten Vergleich Sorafenib gegenübergestellt. Im Folgenden wird die SELECT Studie hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, Endpunkte, statistischen Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Studiendesign

Die SELECT Studie (Studie 303) ist eine Multi-Zentren, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte:

1. Prä-Randomisierungsphase,
2. Randomisierungsphase,
3. Extensionsphase.

Im ersten Studienabschnitt, der Prä-Randomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt (Screening-Zeitraum). Im Anschluss wurden die aktuell bestehenden Krankheitscharakteristika erhoben (Baseline-Zeitraum) und erneut die Eignung zur Studienteilnahme geprüft. Im zweiten Studienabschnitt, der Randomisierungsphase wurden die Patienten mittels verblindeter 2:1 Randomisierung einem der beiden Studienarme, dem Lenvatinibarm mit einer Dosierung von 24 mg einmal täglich oral oder dem Placeboarm, zugeteilt. Die gesamte Randomisierungsphase begann mit der verblindeten, zufälligen Zuteilung des ersten Patienten und endete zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse, definiert durch 214 Ereignisse in Form eines mittels IIR bestätigten Progresses der Erkrankung oder des Todes vor Eintritt eines Progresses. Die einzelnen Patienten verblieben bis zu dem Zeitpunkt verblindet in der Randomisierungsphase, bis entweder ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, ein UE eintrat, das zum Therapieabbruch führte oder die Einwilligung zur Teilnahme widerrufen wurde. Zum Zeitpunkt der primären Analyse, also nach Eintreten von 214 Ereignissen wie oben beschrieben, wurde die Verblindung für alle in der Randomisierungsphase verbliebenen Patienten aufgehoben und diese gingen in die Extensionsphase über. Der dritte Studienabschnitt, die Extensionsphase, bestand aus einer optionalen Open-Label (OOL) Behandlungsphase mit Lenvatinib und einem Follow-up Zeitraum. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase unverblindet mit Lenvatinib behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine unverblindete Behandlung mit Lenvatinib entschieden oder die die Behandlung mit Lenvatinib abbrachen, gingen direkt in den Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) über. Ebenso gingen Patienten aus dem Lenvatinibarm, die während der Randomisierungsphase die Therapie mit Lenvatinib aus den oben genannten Gründen abbrachen, direkt in die

Nachbeobachtungsphase über. Für Patienten aus dem Lenvatinibarm, die bis zur Entblindung nach Eintreten des 214. Ereignisses noch Lenvatinib erhielten, gab es die Möglichkeit, nach der Entblindung weiterhin Lenvatinib zu erhalten (Eisai 2014).

Randomisierung

Die Randomisierung in der SELECT Studie erfolgte zufällig in einem 2:1 Verhältnis entweder zur Behandlung mit Lenvatinib oder zur Behandlung mit Placebo, stratifiziert nach geografischer Region (Europäische Union, Nordamerika, Andere), vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie (ja oder nein) und Alter ≤ 65 , > 65 Jahre). Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker bewertet, anerkannt und anschließend unter Verschluss gehalten. Die Randomisierung wurde zentral anhand eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems (Interactive Voice-response and Web response-System, IxRS) durchgeführt (Eisai 2014).

Analyse Sets

Gemäß Studienbericht wurden die drei Analyse Sets (Full Analysis Set, Per Protocol Analysis Set und Safety Analysis Set) der SELECT Studie wie folgt definiert (Eisai 2014):

- Das Full Analysis Set (Intent to Treat Analysis Set) umfasst alle randomisierten Patienten. Dies war das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsendpunkte.
- Das Per Protocol Analysis Set umfasst die randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeordneten Studienmedikation erhielten sowie keine wesentlichen Abweichungen vom Protokoll aufwiesen. Die Population umfasste diejenigen Patienten, die sowohl eine Baseline-, als auch mindestens eine Post-Baseline-Tumoruntersuchung erhielten oder diejenigen, die bei fehlender Post-Baseline-Tumoruntersuchung innerhalb von 125 Tagen nach Randomisierung starben. Dies war das sekundäre Analyseset für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bezüglich des Tumorsprechens.
- Die Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set) umfasst alle Patienten, die in der Randomisierungsphase eine beliebige Menge der Studienmedikation oder des Placebos erhielten. Dieses Analyseset wurde für sämtliche Bewertungen der Sicherheit verwendet.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der SELECT Studie das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Eisai 2014). In dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten zur Verfügung

Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 und 4

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Alle Analysen zur Tumorprogression für die SELECT Studie zum primären Datenschnittpunkt mit Datum 15. November 2013 wurden sowohl für die unabhängige radiologische Bewertung des Tumors (IIR) als auch für die Bewertung durch den Prüfarzt durchgeführt, wobei die primäre Analyse des Endpunkts PFS auf der IIR-Auswertung des Tumors basiert (Eisai 2014).

Für den primären Endpunkt PFS wurde in der SELECT Studie die HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines nach geografischer Region, Alter und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Der dazugehörige Median, die Quartile sowie die PFS-Raten zu den Zeitpunkten 6, 12, 18 und 24 Monate wurden anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt (Eisai 2014).

Für den sekundären Endpunkt OS wurde in der SELECT Studie die HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells stratifiziert nach geografischer Region, Alter und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie berechnet. Aufgrund der Möglichkeit zum Cross-over für die mit Placebo behandelten Patienten besteht in der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS ein Confounding. Um diese Verzerrung zu korrigieren, wurde eine prospektiv geplante adjustierte Analyse des Endpunkts OS mit Hilfe des RPSFTM durchgeführt. Die adjustierte Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15. Juni 2014 stellt die Hauptanalyse in dem vorliegenden Nutzendossier dar, da die Daten dieses 2. Datenschnitts aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger als die des 1. Datenschnitts sind. Zudem werden die adjustierte Analyse des weiteren Datenschnittes zum 15. November 2013 sowie die nicht adjustierten Analysen beider Datenschnitte als Sensitivitätsanalysen gezeigt.

Tabelle 4-I: Übersicht Datenschnitte der SELECT Studie

Datenschnitt	Erhobene Endpunkte	Grund für Datenschnitt
15. November 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben (adjustiert und nicht-adjustiert) • Verträglichkeit 	Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse („Datenschnitt des Clinical Study Report (CSR)“), gemäß Studienprotokoll definiert durch 214 Ereignisse in Form eines mittels IIR bestätigten Progresses der Erkrankung oder des Todes vor Eintritt eines Progresses.
15. März 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit 	Post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der U.S. FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib in den USA. Die EMA hat diesen Datenschnittpunkt ebenfalls ihrer finalen, positiven Zulassungsentscheidung für Lenvatinib zugrunde gelegt.
15. Juni 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (adjustiert und nicht-adjustiert) 	Post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib.
CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; IIR: unabhängige radiologische Bewertung Quellen: Eisai 2014; EMA 2015a, 2015b		

Die für das OS als Hauptanalyse verwendete Methodik des RPSFTM wird im Folgenden detailliert beschrieben.

Die Nomenklatur der Notation, Datensätze und Variablen war wie folgt:

- FASFL ist der Indikator für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten enthält.
- OOLFL ist der Indikator für die optionale offene Analysepopulation, die alle Patienten enthält, die Lenvatinib in der optionalen offenen Phase erhielten.
- TR01SOT und TR01EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der Randomisierungsphase.
- TR02SDT und TR02EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der optionalen offenen Phase.
- TRT01PN und TRT01AN repräsentieren den geplanten und den aktuellen Behandlungscode in der Randomisierungsphase. Placebo entspricht 0, Lenvatinib der 24. Kein Patient bekam eine davon abweichende Behandlung, d. h. es gab keine Randomisierungsfehler, so dass diese beiden Variablen identisch waren.
- PARAMCD='OS1' indiziert die Daten zum OS ohne Berücksichtigung des Behandlungs-Cross-over.
- STARTDT ist der Start des OS (=Datum der Randomisierung).

- ADT ist das Ende des OS, d. h. das Todesdatum oder das letzte Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebt, wenn kein Tod berichtet worden war.
- AVAL ist das beobachtete OS in Monaten.
- CNSR ist der Zensierungsindikator, CNSR=O bedeutet Todesereignis und CNSR=1 bedeutet Zensierung.
- CUTOFFDT ist das Datum des Datenschnitts, der die administrative Zensierung der Studie repräsentiert.

Der Index $i=1, 2, \dots, N$ zählt die randomisierten Patienten ($N=392$).

T_i ist die gesamte beobachtete Überlebenszeit in Tagen für den Patienten i und wird berechnet als $T_i = \text{ADT} - \text{STARTDT} + 1$

T_i^{on} ist die Dauer der Lenvatinib Behandlung des Patienten i

$T_i^{\text{on}} = \text{TR02EDT} - \text{TR02SDT} + 1$, wenn $\text{OOLFL} = 'Y'$

$T_i^{\text{on}} = 0$, wenn $\text{FASFL} = 'Y'$, $\text{TRT01AN} = \text{O}$ und $\text{OOLFL} = 'N'$

$T_i^{\text{on}} = \text{TR01EDT} - \text{TR01SDT} + 1$, wenn $\text{FASFL} = 'Y'$, $\text{TRT01AN} = 24$ und $\text{OOLFL} = 'N'$.

T_i^{off} ist die beobachtete Dauer, die der Patient i nicht in der Lenvatinib Behandlung war:

$T_i^{\text{off}} = T_i - T_i^{\text{on}}$

Im ersten Schritt wurden die kontrafaktischen Zeiten bestimmt. Sei k der Iterationsindex, $k=0, 1, 2, \dots, 4.000$ und $\Psi_k = k * 0,001 - 2$, Ψ_k liegt dabei in einem Bereich von -2 bis 2 in Schritten von $0,001$, dann ist $U_i(\Psi_k)$ die kontrafaktische Zeit des Patienten i zur k -ten Iteration, welche die Überlebenszeit repräsentiert, die beobachtet worden wäre, wenn der Patient nie mit Lenvatinib behandelt worden wäre. $U_i(\Psi_k)$ berechnet sich dann als

$$U_i(\Psi_k) = T_i^{\text{off}} + \exp(\Psi_k) T_i^{\text{on}} = T_i + [\exp(\Psi_k) - 1] T_i^{\text{on}}$$

Im zweiten Schritt wurde die Re-Zensierungsadjustierung vorgenommen. C_i ist dabei die beobachtete Zeit bis zur administrativen Zensierung für Patient i .

$$C_i = \text{CUTOFFDT} - \text{STARTDT} + 1$$

$C_i(\Psi_k)$ ist die adjustierte Zeit bis zur administrativen Zensierung für den Patienten i zur k -ten Iteration.

$$C_i(\Psi_k) = C_i * \min(\exp(\Psi_k), 1)$$

$T_i(\Psi_k)$ ist die adjustierte Überlebenszeit und CNSR_{ik} der adjustierte Zensierungsindikator für Patient i zur k -ten Iteration.

1. Wenn Patient i vor der adjustierten administrativen Zensierung starb ($U_i(\Psi_k) \leq C_i(\Psi_k)$), dann wurde für diesen Patienten ein Todesereignis gezählt ($CNSR_{ik}=0$) mit $T_i(\Psi_k)=U_i(\Psi_k)$ als adjustierte Überlebenszeit. Wenn der Patient nach dem Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung starb ($U_i(\Psi_k) > C_i(\Psi_k)$), so wurde der Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung $T_i(\Psi_k) C_i(\Psi_k)$.
2. Wenn Patient i zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebte (administrative Zensierung), so wurde der Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung $T_i(\Psi_k)=C_i(\Psi_k)$.
3. Wenn Patient i vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde (lost to follow-up oder Einverständnis für die Studienteilnahme zurückgezogen), so wurde dieser Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$), aber die Zeit bis zur Zensierung wurde adjustiert. Wenn $T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1) > C_i(\Psi_k)$, dann war die Zeit bis zur Zensierung definiert als $T_i(\Psi_k)=C_i(\Psi_k)$, sonst $T_i(\Psi_k)=T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1)$.

Im dritten Schritt wurde Ψ^* geschätzt. Hierbei wurde eine Rastersuche (grid search) verwendet. Für jedes k wurden p-Werte mittels PROC LIFETEST ohne Stratifizierung für den Vergleich der geplanten Behandlungsgruppen berechnet unter Berücksichtigung der adjustierten Überlebenszeiten $T_i(\Psi_k)$ und den adjustierten Zensierungsindikatoren $CNSR_{ik}$ als Behandlungseffekt TRT01PN berechnet. Ψ^* ist dann das Ψ_k , welches den p-Wert maximiert. Die Überlebenszeit $T_i(\Psi^*)$ und der Zensierungsindikator $CNSR^*$ wurde dann in ADTTE mittels Aufruf PARAMCD="RPSFTIT" gespeichert.

Im vierten Schritt wurde der Behandlungseffekt im RPSFTM geschätzt. Im Datensatz ADTTE wurde die RPSFT adjustierte Überlebenszeit mittels Aufruf PARAMCD="RPSFT" bestimmt. Für Patienten mit dem Indikator OOLFL='N' wurde die Überlebenszeit und der Zensierungsindikator aus der Originalanalyse ohne Adjustierung übernommen (Aufruf PARAMCD="OS1"). Für Patienten mit Indikator OOLFL='Y' wurden die Überlebenszeit $T_i(\Psi^*)$ und der Zensierungsindikator $CNSR^*$ verwendet (PARAMCD="RPSFTIT"). Die RPSFT adjustierte Überlebenszeit wurde dann für die Schätzung des HR von Lenvatinib vs. Placebo in einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell verwendet. Kaplan-Meier-Graphiken wurden ebenfalls auf Basis dieser Daten erstellt.

Im fünften Schritt wurde das 95 %-KI für die HR und der p-Wert für den Behandlungseffekt im RPSFTM mittels Bootstrapping geschätzt. Im Bootstrap-Verfahren wurden dabei 100.000 unabhängige Stichproben aus den vorhandenen Daten gezogen, jeweils als Stichprobe mit Zurücklegen. Der Stichprobenumfang war dabei identisch mit der Originalstudie. In der vorliegenden Analyse wurde ein Datenpaar aus Überlebenszeit und Zensierungsindikator aus den RPSFT Daten, stratifiziert nach Behandlungsgruppe mittels SAS Prozedur SURVEYSELECT gezogen. Für jede Stichprobe wurde eine HR bestimmt. Die 2,5 und 97,5 Perzentile der HR werden dann als Grenzen des 95 %-KI für das Gesamt-HR verwendet.

PROP als Anteil der Stichproben mit einer HR über 1 im Bootstrap kann dann als 1-seitiger p-Wert unter der Nullhypothese einer HR=1 gesehen werden, wenn die HR unter der

Nullhypothese einer log-Normalverteilung folgt und die Varianz des Log(HR) gleich ist der geschätzten Varianz aus der HR des beobachteten RPSFTM unter Verwendung des Bootstraps. Der zweiseitige p-Wert wurde dann berechnet als $2 \cdot \text{PROP}$, wenn $\text{PROP} \leq 0,5$ war und als $2 \cdot (1 - \text{PROP})$, wenn $\text{PROB} > 0,5$ war.

Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf Verträglichkeitsdaten während der Randomisierungsphase und auf der Sicherheitspopulation (Eisai 2014). Im CSR wurden nur reine Inzidenzraten berichtet. Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, der UE mit CTCAE Grad 3 und 4, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, rein deskriptiv und anhand der Effektmaße RR, OR und RD dargestellt. Für die Verträglichkeits-Analysen wurde der Datenschnitt vom 15. März 2014 herangezogen. Zur ergänzenden Darstellung des Verträglichkeitsprofils der SELECT Studie wurden die Effektmaße OR, RR, und RD für einzelne UE, die mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, berechnet. Weiterführende, ergänzende Daten zur Verträglichkeit von Lenvatinib anhand der SELECT Studie befinden sich in Anlage I (Eisai 2019).

Patientencharakteristika

In die SELECT Studie wurden erwachsene Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen, die eine radiologische Evidenz der Krankheitsprogression innerhalb der vorangegangenen zwölf Monate (+ 1 Monat Screeningfenster) zeigten. Eine Progression wurde gemäß der RECIST Kriterien 1.1 erhoben und anhand einer zentralen radiologischen Bewertung der Computertomographie (CT)- und / oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans bestätigt. Radiojod-refraktär / resistent wurde definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Eine oder mehrere messbare Läsionen, die auf keinem Radiojodscan eine Jodaufnahme zeigen.
- Eine oder mehrere messbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von zwölf Monaten einer Radiojodtherapie einen Progress zeigen, trotz des Nachweises von Radiojod-Avidität durch prä- oder post-Behandlungsscans während der Behandlung. Dies waren die Patienten, die nicht geeignet waren für eine mögliche kurative Operation.
- Kumulative Aktivität von Radiojod von > 600 mCi oder 22 Giga-Becquerels (GBq), bei Gabe der letzten Dosis mindestens sechs Monate vor Studieneintritt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen der Patientengruppe mit progressivem, Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3. beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter des Schilddrüsenkarzinoms

bei 51 Jahren für Frauen und 55 Jahren bei Männern (RKI 2017). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der SELECT Studie liegt bei 61,9 Jahren. Dies entspricht dem deutschen Kontext unter der Berücksichtigung, dass sich ein progressives, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom bei bestehender Erkrankung in der Regel erst nach einiger Zeit entwickelt. Zudem stammen 49,7 % der Studienpopulation aus Europa, weshalb sich der deutsche Versorgungskontext in der Studienpopulation widerspiegelt.

Die Intervention in der SELECT Studie ist Lenvatinib 24 mg einmal täglich oral und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsweise (Eisai 2018a).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der SELECT Studie wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS durchgeführt. Patienten und behandelnde Personen waren während der randomisierten Phase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) definiert waren oder – wie bei den Sicherheitsendpunkten – gemäß Verfahrensordnung berichtet werden mussten (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Patienten im Placeboarm, bei denen in der

Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in der Extensionsphase weiterbeobachtet und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	-	UE ^a
SELECT	ja	ja	nein	ja
a: Berichtet werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit für Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben, RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: Eisai 2014				

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS)– RCT

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
SELECT	<p>Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Das OS war dadurch verzerrt, dass Patienten im Placeboarm bei bestätigter Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten, in der optionalen Open-Label (OOL) Behandlungsphase zur Behandlung mit Lenvatinib zu wechseln. Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das prospektiv geplante RPSFTM verwendet (entspricht im Folgenden den adjustierten Analysen für den Endpunkt OS).</p> <p>Die OS-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.</p> <p>Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um die HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 %-KI für das OS zu berechnen.</p> <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Die Hauptanalyse wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2014 durchgeführt und wurde in dieser Form auch im Zulassungsprozess der EMA zur Verfügung gestellt. Für die Hauptanalyse wurden die RPSFT-adjustierten Daten verwendet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 15. November 2013 statt. Die adjustierten OS Daten für diesen Datenschnitt werden als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Zusätzlich werden die nicht-adjustierten OS Daten für die Datenschnitte 15. November 2013 und 15. Juni 2014 als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
<p>CSR: Klinischer Studienbericht; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OOL: Optionale Open-Label; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model</p> <p>Quelle: Eisai 2014</p>	

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

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

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^a
a: adjustierte Analyse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM verwendet. Der Endpunkt OS wird im Folgenden in der adjustierten Hauptanalyse zum Datenschnitt 15. Juni 2014 berichtet. Die Daten wurden während des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert und sie sind aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger als die des CSR Datenschnitts (15. November 2013). Es fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, kamen automatisch in die Extensionsphase, und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden.

Die Auswertung des OS ist, abgesehen von der oben beschriebenen Verzerrung durch den Wechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Lenvatinibarm, nicht anfällig für verzerrende Aspekte. Das RPSFTM ist für die Adjustierung geeignet, sodass das Verzerrungspotential der adjustierten Analyse als niedrig einzustufen ist.

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

Adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 15. Juni 2014)

Als Hauptanalyse wurde die prospektiv geplante adjustierte Analyse (Datenschnitt 15. Juni 2014) auf Basis des RPSFTM verwendet, in dem für die Verzerrung durch das erlaubte Cross-over der Placebo-Patienten zur Lenvatinib-Behandlung adjustiert wurde.

Eine wichtige Grundannahme für den Einsatz des RPSFTM ist die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts von Patienten der Lenvatinib-Gruppe und der Patienten der Kontrollgruppe, die in der OOL Behandlungsphase der Studie zum Lenvatinibarm gewechselt sind. Um diese Annahmen zu überprüfen, wurden mittels grafischer Präsentation die HR zu jedem Zeitpunkt aufgetragen und verglichen. In der folgenden Graphik sind die Hazard Funktionen aufgetragen.

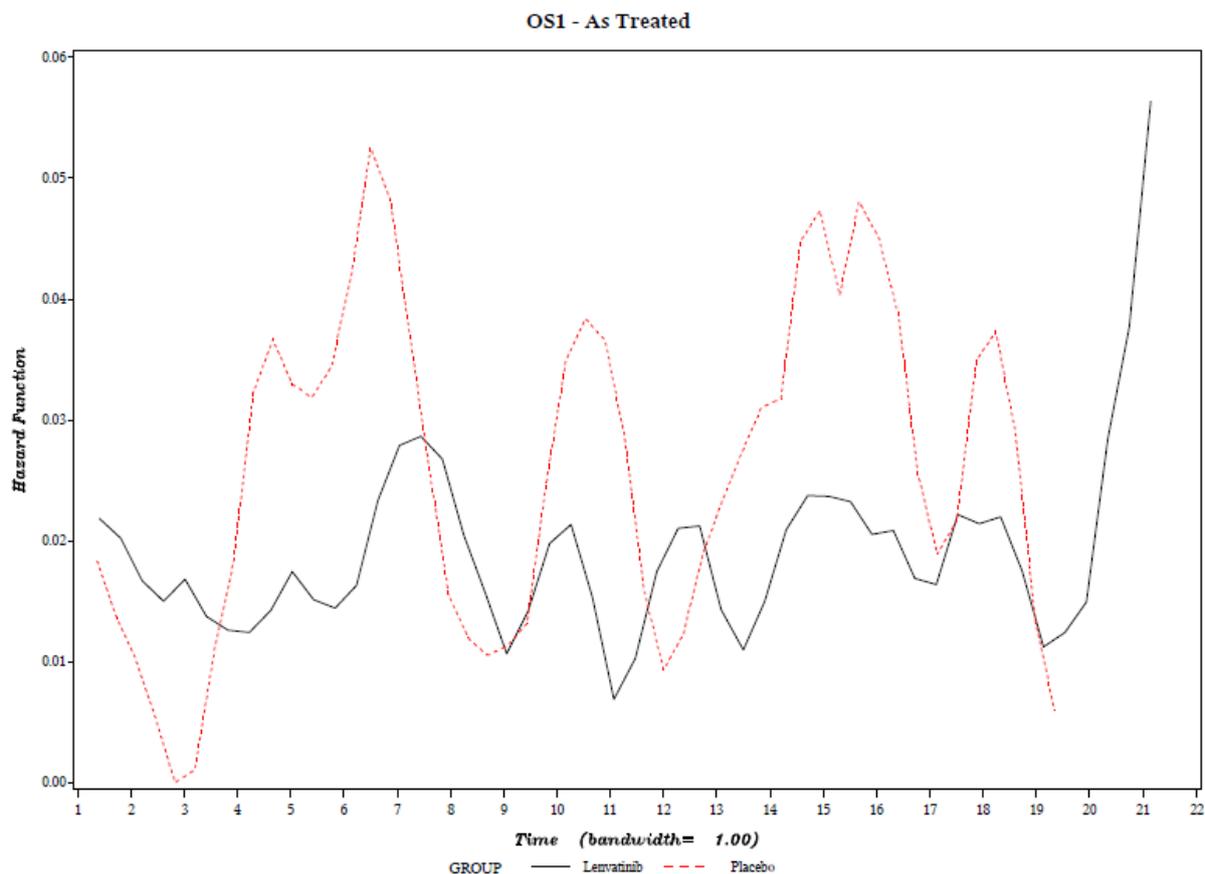


Abbildung 3: HR der Patienten im Lenvatinibarm und der Patienten der Kontrollgruppe, die in der OOL Behandlungsphase der SELECT Studie zu Lenvatinib gewechselt sind (Datenschnitt 15. Juni 2014)

HR: Hazard Ratio; OOL: Optionale Open-Label

Quelle: Eisai 2015

Patienten der Placebogruppe mit Cross-over zu Lenvatinib zeigten dabei zum Teil ein höheres Hazard. Dabei lagen die HR für den Lenvatinibarm im Bereich von 0,01 bis 0,03, für die OOL Patienten der Placebogruppe bei 0,01 bis 0,08. Allerdings überlappten die HR deutlich, so dass nicht von einer bedeutsamen Verletzung der Grundannahme eines gemeinsamen Behandlungseffektes ausgegangen wird. Damit ist die Verwendung des RPSFTM als gerechtfertigt anzusehen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hauptanalyse (adjustierte Analyse mittels RPSFTM) für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt. Der Median für das OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. Die HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem mittels RPSFTM adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet.

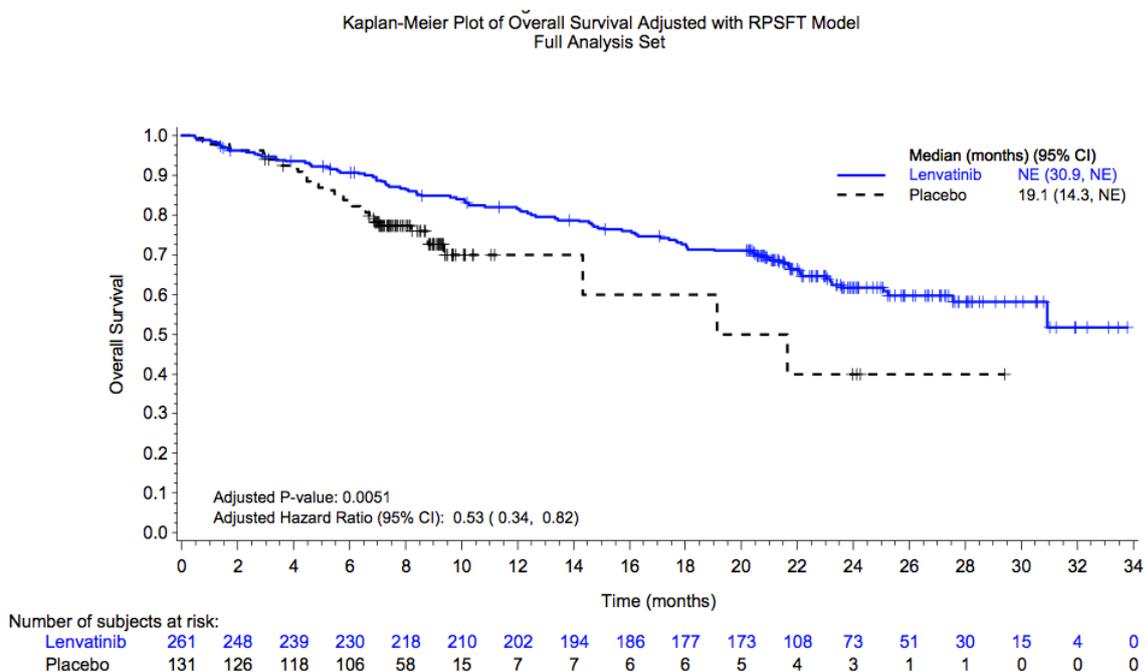


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib (Datenschnitt 15. Juni 2014)

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht berechenbar; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

Quelle: Eisai 2015

Tabelle 4-12: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib

Datenschnitt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	HR ^b (Lenvatinib vs. Placebo) (95 %-KI)	p-Wert
	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)		
15.06.2014	93/261 n. b. (30,9; n. b.)	55/131 19,1 (14,3; n. b.)	0,53 (0,34; 0,82)	0,0051

SELECT Studie: Datenschnitt 15. Juni 2014

a: Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode.

b: Der p-Wert und das adjustierte HR wurden anhand der Resampling Methode (Bootstrapping) berechnet. In der prospektiv geplanten Analyse für den CSR waren drei Stratifizierungsfaktoren mit insgesamt 12 Ausprägungen berücksichtigt. Da das Bootstrapping für jede der zwölf Teilpopulationen durchgeführt werden müsste, diese aber zu klein wären für ein sinnvolles Bootstrapping, wurde die Analyse unstratifiziert durchgeführt.

CSR: klinischer Studienbericht; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus

Quellen: Eisai 2015

In der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS mit Datenschnitt 15. Juni 2014 ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lenvatinib ($p=0,0051$). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Lenvatinib nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50 % der Patienten verstorben waren, jedoch lag die untere Grenze des 95 %-KI im Lenvatinibarm mit 30,9 Monaten deutlich über dem medianen OS in der Placebo-Gruppe (19,1 Monate). Für das adjustierte HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein HR von 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,82]).

Sensitivitätsanalyse: Adjustierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt 15. November 2013)

Im Folgenden ist die mittels RPSFTM adjustierte Analyse zum weiteren Datenschnittpunkt 15. November 2013 für den Endpunkt OS dargestellt.

Tabelle 4-13: Ergebnisse der adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt OS aus SELECT Studie mit Lenvatinib

Datenschnitt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	HR ^b (Lenvatinib vs. Placebo) (95 %-KI)	p-Wert
	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)		
15.11.2013	71/261 n. b. (22,0; n. b.)	47/131 n. b. (14,3; n. b.)	0,62 (0,40; 1,00)	0,0510

SELECT Studie: Datenschnitt 15. November 2013

a: Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode.

b: Der p-Wert und das adjustierte HR wurden anhand der Resampling Methode (Bootstrapping) berechnet. In der prospektiv geplanten Analyse für den CSR waren drei Stratifizierungsfaktoren mit insgesamt 12 Ausprägungen berücksichtigt. Da das Bootstrapping für jede der zwölf Teilpopulationen durchgeführt werden müsste, diese aber zu klein wären für ein sinnvolles Bootstrapping, wurde die Analyse unstratifiziert durchgeführt.

CSR: klinischer Studienbericht; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; vs.: versus

Quelle: Eisai 2014

In der adjustierten Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15. November 2013 ergibt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib ($p=0,0510$). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell ergibt sich ein Wert von 0,62 (95 %-KI [0,40; 1,00]).

Die Ergebnisse zum Datenschnitt 15. November 2013 zeigen damit eine hohe Konsistenz mit deutlich gleichgerichteter HR im Vergleich mit der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalysen: Nicht-adjustierte Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zu beiden Datenschnitten (Datenschnitt 15. November 2013 und 15. Juni 2014)

Wie im Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, werden ergänzend zu den bereits berichteten adjustierten Analysen für den Endpunkt OS folgend die nicht adjustierten Analysen als zusätzliche Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Tabelle 4-14: Ergebnisse der nicht adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus SELECT Studie mit Lenvatinib

Datenschnitt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Stratifiziertes Cox-Modell HR ^{b, c} (Lenvatinib vs. Placebo) (95 %-KI)	Stratifizierter Log-Rank p-Wert ^b
	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)	Ereignisse/N Median ^a (Monate) (95 %-KI)		
15.11.2013	71/261 n. b. (22,0; n. b.)	47/131 n. b. (20,3; n. b.)	0,73 (0,50; 1,07)	0,1032
15.06.2014	93/261 n. b. (30,9; n. b.)	55/131 n. b. (21,7; n. b.)	0,80 (0,57; 1,12)	0,1993

SELECT Studie: Datenschnitte 15. November 2013; 15. Juni 2014

a: Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode.

b: Stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie auf Basis der IxRS Randomisierungsdaten.

c: Die HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten.

HR: Hazard Ratio; IxRS: Interaktives Sprachdialog- und Websystem; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; VEGF: Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor; vs.: versus

Quellen: Eisai 2014, 2015

In der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15. November 2013 ergibt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib ($p=0,1032$). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist aufgrund der bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignisse nicht berechenbar. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein Wert von 0,73 (95 %-KI [0,50; 1,07]).

In der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15. Juni 2014 zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zwischen der Patientengruppe, die mit Lenvatinib behandelt wurden und der Patientengruppe, die Placebo erhielten ($p=0,1993$). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein Wert von 0,80 (95 %-KI [0,57; 1,12]).

Die Ergebnisse der nicht adjustierten Analysen des Endpunkts OS zeigen deutlich gleichgerichtete HR im Vergleich zur Hauptanalyse trotz des Cross-over einer großen Anzahl Placebopatienten zur Lenvatinib Behandlung, welches die HR zu Ungunsten Lenvatinib verzerrt.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)– RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
SELECT	<p>Das PFS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten und keine Progression zeigten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten des Placeboarms mit Cross-over zu Lenvatinib vor Progression (ein Patient) wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression vor Cross-over zensiert.</p> <p>Datenschnittpunkt für die Primäranalyse war das Auftreten des 214. Ereignisses (15. November 2013).</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch verblindete und unabhängige radiologische Bewertung (IIR) oder durch den Prüfarzt.</p> <p>Für alle Patienten wurden die Tumore routinemäßig beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorbeurteilungen (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses, des Thorax, des Abdomens, des Beckens und aller bekannten Krankheitsorte) fanden initial während der Prä-Randomisierungsphase statt sowie anschließend alle 8 Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung an (Randomisierungsphase) und alle 12 Wochen in der Extensionsphase. • Knochen-Scans wurden innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt und dann alle 24 Wochen nach der Randomisierung, sowie innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen nach komplettem (CR) oder teilweisem Tumoransprechen (PR). • Hirn-Scans wurden zum Zeitpunkt des Screenings mit CT oder MRT durchgeführt, wenn klinisch indiziert und wenn innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen ein CR stattgefunden hat. Bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte wurden Hirn-Scans zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten durchgeführt (alle 8 Wochen). <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Time-to-Event-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.</p> <p>Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um die HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 %-KI für das PFS zu berechnen.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Für die Hauptanalyse werden die Ergebnisse des IIR dargestellt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>In der SELECT Studie wurden für den Endpunkt PFS die folgenden Sensitivitätsanalysen vorab geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition von PFS anhand des aktuellen berichteten Zeitpunkts der Progression (festgestellt mittels IIR) oder Tod, unabhängig von fehlenden Bewertungen, Behandlungsabbruch oder der Einnahme von neuen Onkologika (Sensitivitätsanalyse A).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Definition von PFS anhand der radiologischen Bewertung des Prüfarztes oder Tod (Sensitivitätsanalyse B). • Für den Fall, dass sich eine Imbalance zwischen den zwei Behandlungsarmen in den Intervallen der Tumorbewertung zeigt: Verwendung einheitlich geplanter Zeitpunkte der radiologischen Bewertung, um den Zeitpunkt der Zensurierung und der Ereignisse abhängig von der Äquivalenz der radiologischen Bewertungsintervalle zwischen den zwei Behandlungsarmen zu definieren (Sensitivitätsanalyse C).
CR: komplettes Tumoransprechen; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: teilweises Tumoransprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quelle: Eisai 2014	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.1 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im

Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, gingen automatisch in die Extensionsphase über, und konnten dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden.

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

Hauptanalyse für den Endpunkt PFS

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt PFS auf Basis des IIR per RECIST 1.1 dargestellt. Die Darstellung erfolgt mit einem KI von 95 % für die HR.

Die Mediane wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. Die HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten.

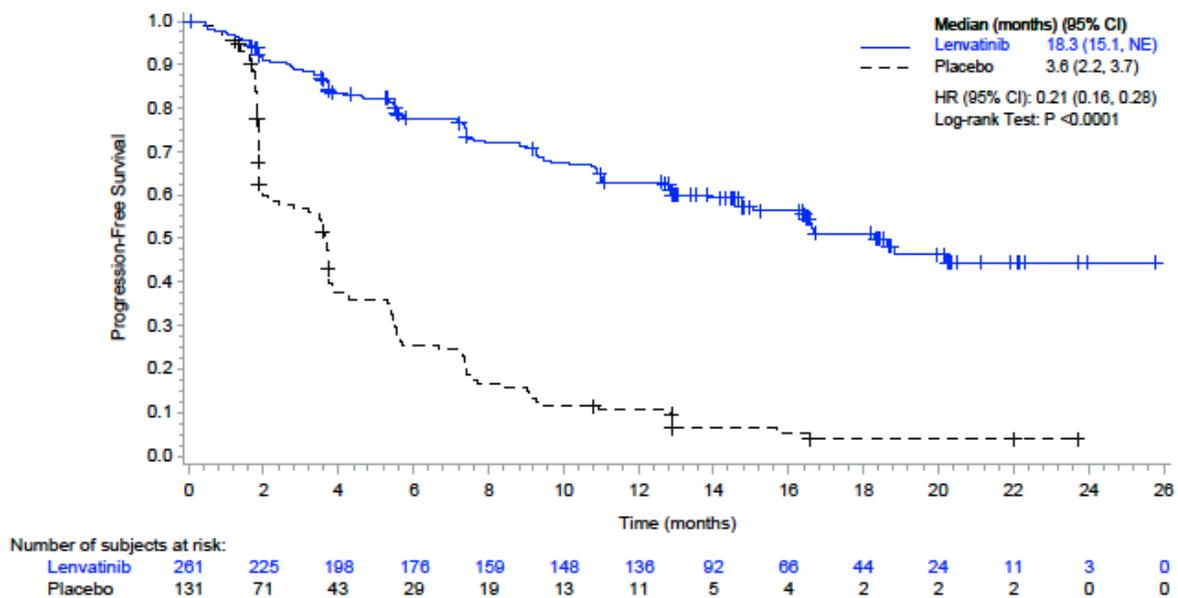


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib (Datenschnitt 15. November 2013)

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; IxRS: Interaktives Sprachdialog- und Websystem; NE: nicht berechenbar

Quelle: Eisai 2015

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib

	Lenvatinib (N=261)		Placebo (N=131)		Stratifiziertes Cox-Modell HR (Lenvatinib vs Placebo) (95 %-KI) ^{b, c}	Stratifizierte r Log-Rank p-Wert ^b
	Ereignisse/ N (%)	Median ^a (Monate) 95 %-KI	Ereignisse/ N (%)	Median ^a (Monate) 95 %-KI		
Datenschnitt 15.11.2013 (IIR)	107/261 (41,0)	18,3 (15,1; n. b.)	113/131 (86,3)	3,6 (2,2; 3,7)	0,21 (0,16; 0,28)	<0,0001
SELECT Studie: Datenschnitt 15. November 2013 a: Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. b: Stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie. c: Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten. HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; IxRS: Interaktives Sprachdialog- und Websystem; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar Quellen: Eisai 2014						

Die Analysen des Endpunkts PFS zeigten bezüglich der HR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lenvatinib gegenüber Placebo basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,21; 95 %-KI [0,16; 0,28]).

Das mediane PFS unter Lenvatinib betrug 18,3 Monate (95 %-KI [15,1; n. b.]) und unter Placebo 3,6 Monate (95 %-KI [2,2; 3,7]). Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil von 14,7 Monaten zugunsten von Lenvatinib.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Hauptanalyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für das PFS von Lenvatinib gegenüber Placebo.

Sensitivitätsanalyse: Analysen aus dem CSR für den Endpunkt PFS

In der SELECT Studie wurden für den Endpunkt PFS die folgenden Sensitivitätsanalysen vorab geplant:

- Definition von PFS anhand des aktuellen berichteten Zeitpunkts der Progression (festgestellt mittels IIR) oder Tod, unabhängig von fehlenden Bewertungen, Behandlungsabbruch oder der Einnahme von neuen Onkologika (Sensitivitätsanalyse A)
- Definition von PFS anhand der radiologischen Bewertung des Prüfarztes oder Tod (Sensitivitätsanalyse B)
- Für den Fall, dass sich eine Imbalance zwischen den zwei Behandlungsarmen in den Intervallen der Tumorbewertung zeigt: Verwendung einheitlich geplanter Zeitpunkte der radiologischen Bewertung, um den Zeitpunkt der Zensierung und der Ereignisse

abhängig von der Äquivalenz der radiologischen Bewertungsintervalle zwischen den zwei Behandlungsarmen zu definieren (Sensitivitätsanalyse C).

Tabelle 4-18: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie mit Lenvatinib

Sensitivitätsanalyse	Lenvatinib (N=261)		Placebo (N=131)		Stratifiziertes Cox-Modell HR (Lenvatinib vs Placebo) (95 %-KI) ^b	Stratifizierter Log-Rank p-Wert ^b
	Ereignisse/N	Median ^a (Monate) 95 %-KI	Ereignisse/N	Median ^a (Monate) 95 %-KI		
Sensitivitätsanalyse A (Alle Progressionen und Todesfälle als Ereignisse)	119/261 (45,6)	16,6 (14,8; 20,3)	114/131 (87,0)	3,6 (2,2; 3,7)	0,22 (0,15; 0,32)	<0,0001
Sensitivitätsanalyse B (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	107/261 (41,0)	16,6 (14,8; n. b.)	110/131 (84,0)	3,7 (3,5; 5,4)	0,24 (0,16; 0,35)	<0,0001
Sensitivitätsanalyse C (Einheitlicher Zeitpunkt der Tumorbewertung)	107/261 (41,0)	18,4 (16,6; n. b.)	113/131 (86,3)	3,7 (n. b.)	0,24 (0,16; 0,35)	<0,0001

a: Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode.
b: Stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie.
c: Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten.
HR: Hazard Ratio; IxRS: Interaktives Sprachdialog- und Websystem; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar
Quelle: Eisai 2014

Die Ergebnisse der drei Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse des PFS und unterstützen somit die Robustheit der Hauptanalyse. In allen drei Sensitivitätsanalysen zeigte Lenvatinib im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im PFS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)– RCT

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life, QoL) wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT Studie erhoben.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für je.de Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit– RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
SELECT		<p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis Lenvatinib oder Placebo verabreicht wurde.</p> <p>Alle Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 15.03.2014.</p> <p>Die Verträglichkeit wurde dadurch erhoben, dass alle UE und SUE, die als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet wurden, überwacht und dokumentiert wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) klassifiziert.</p> <p>Es erfolgte eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte, klinischer Chemie, der Urinwerte, dem physischem Gesundheitszustand. Weiter erfolgte eine regelmäßige Messung der Vitalzeichen und die Durchführung von Elektrokardiogrammen und Echokardiogrammen.</p> <p>Verträglichkeitsdaten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erhoben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentwert berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl n (Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spannweite (Minimum und Maximum) berichtet. Bei Laborergebnissen wurden drei Kategorien (Hämatologie, Leber und Niere, andere klinische Chemie) berichtet. Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 eingestuft und nach CTCAE Grad berichtet. Der Wechsel von Baseline zum schlechtesten CTCAE Grad wurde protokolliert.</p> <p>Die UE wurden mittels MedDRA Version 16.0 kodiert.</p> <p>Alle UE wurden bis zu ihrer Besserung oder bis 30 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten dokumentiert.</p> <p>Die UE Endpunkte wurden mittels OR, RR, RD mit zugehörigen 95 %-KI analysiert.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	UE	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse</u> Als Hauptanalyse werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u> Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten für die häufigsten einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe gezeigt.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p>
	UE mit CTCAE Grad 3 und 4	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE mit CTCAE Grad 3 und 4 innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in die alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p>Die Darstellung der UE mit CTCAE Grad 3 und 4 erfolgt anhand der Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten.</p>
	SUE	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Ereignisses eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde. Ein/mehrere Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (SUE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p>Die Darstellung der SUE erfolgt anhand der Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	UE, die zum Therapieabbruch führten	Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE, das zu Therapieabbruch führte, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung. Die Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten erfolgt anhand der Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten.
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; OR: Chancenverhältnis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TEAE: behandlungsbezogene(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: Eisai 2014		

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT	UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	UE mit CTCAE Grad 3 und 4	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Studienabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit beschrieben.

Die SELECT Studie wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und wird daher nur ergänzend dargestellt.

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

Alle nachfolgenden Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 15. März 2014. Der Datenschnitt erfolgte, wie in Tabelle 4-I dargelegt, als post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der U.S. FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib in den USA. Die EMA hat diesen Datenschnittpunkt ebenfalls ihrer finalen, positiven Zulassungsentscheidung für Lenvatinib zugrunde gelegt.

Durch die unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die Inzidenzraten und damit die auf diesen Raten basierenden Effektmaße OR, RR und RD zu Ungunsten von Lenvatinib verzerrt. Die Darstellung der Verträglichkeit erfolgt dennoch auf Basis der rohen Inzidenzraten, um Konsistenz zwischen Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2 zu gewährleisten. In Abschnitt 4.3.2 wird ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT Sorafenib auf Basis der DECISION Studie durchgeführt. Da keine für die Gesamtbeobachtungszeit pro Behandlungsarm adjustierten Angaben zur Verträglichkeit aus der DECISION Studie vorliegen, wird in Abschnitt 4.3.2 zur Ableitung des Zusatznutzens der adjustierte indirekte Vergleich auf Basis der rohen Inzidenzraten vorgenommen.

Hauptanalyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

In der folgenden Tabelle sind die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit operationalisiert durch die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT Studie mit Lenvatinib – OR, RR und RD

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Odds Ratio (95 %-KI)	Relatives Risiko (95 %-KI)	Risiko- differenz (95 %-KI)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)			
UE	260 (99,6)	118 (90,1)	28,64 [3,70; 221,52]	1,11 [1,04; 1,17]	0,10 [0,04; 0,15]
UE mit CTCAE Grad 3 und 4	224 (85,8)	39 (29,8)	14,28 [8,57; 23,81]	2,88 [2,21; 3,77]	0,56 [0,47; 0,65]
SUE	139 (53,3)	31 (23,7)	3,68 [2,30; 5,88]	2,25 [1,62; 3,12]	0,30 [0,20; 0,65]
UE, die zum Therapieabbruch führten	46 (17,6)	6 (4,6)	4,46 [1,85; 10,73]	3,85 [1,69; 8,78]	0,13 [0,07; 0,19]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: Eisai 2019					

Für die Analysen für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigt sich in der SELECT Studie ein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Da dieser Unterschied nicht gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT vorliegt, ist dieser nicht bewertungsrelevant. Die OR liegen zwischen 3,68 (95 %-KI [2,30; 5,88]) für SUE und 28,64 (95 %-KI [3,70; 221,52]) für UE. Die RR liegen zwischen 1,11 (95 %-KI [1,04; 1,17]) für UE und 3,85 (95 %-KI [1,69; 8,78]) für UE, die zum Therapieabbruch führten. Die RD liegen zwischen 0,10 (95 %-KI [0,04; 0,15]) für UE und 0,56 (95 %-KI [0,47; 0,65]) für UE mit CTCAE Grad 3 und 4.

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Lenvatinib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

Ergänzende Analysen für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit**Einzelne UE nach MedDRA PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe**

Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils in der folgenden Tabelle die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit der häufigsten einzelnen UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe gezeigt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE nach MedDRA PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe aus SELECT Studie mit Lenvatinib – OR, RR und RD

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95%-KI)	Risiko- differenz (95%-KI)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)			
Abdominalschmerz	43 (16,5)	5 (3,8)	4,97 [1,92; 12,87]	4,32 [1,75; 10,64]	0,13 [0,07; 0,18]
Schmerzen Oberbauch	41 (15,7)	10 (7,6)	2,25 [1,09; 4,66]	2,06 [1,07; 3,98]	0,08 [0,02; 0,14]
Alopezie	32 (12,3)	7 (5,3)	2,48 [1,06; 5,77]	2,29 [1,04; 5,06]	0,07 [0,01; 0,12]
Arthralgie	68 (26,1)	9 (6,9)	4,78 [2,30; 9,92]	3,79 [1,95; 7,36]	0,19 [0,12; 0,26]
Asthenie	66 (25,3)	17 (13,0)	2,27 [1,27; 4,06]	1,95 [1,19; 3,18]	0,12 [0,05; 0,20]
Rückenschmerzen	46 (17,6)	12 (9,2)	2,12 [1,08; 4,16]	1,92 [1,06; 3,50]	0,08 [0,02; 0,15]
Obstipation	75 (28,7)	20 (15,3)	2,24 [1,30; 3,86]	1,88 [1,20; 2,94]	0,13 [0,05; 0,22]
Husten	62 (23,8)	23 (17,6)	1,46 [0,86; 2,49]	1,35 [0,88; 2,08]	0,06 [-0,02; 0,15]
Appetit vermindert	142 (54,4)	24 (18,3)	5,32 [3,21; 8,82]	2,97 [2,03; 4,33]	0,36 [0,27; 0,45]
Diarrhoe	176 (67,4)	22 (16,8)	10,26 [6,06; 17,36]	4,02 [2,72; 5,93]	0,51 [0,42; 0,59]
Schwindelgefühl	40 (15,3)	12 (9,2)	1,79 [0,91; 3,55]	1,67 [0,91; 3,08]	0,06 [-0,00; 0,13]
Mundtrockenheit	44 (16,9)	11 (8,4)	2,21 [1,10; 4,44]	2,01 [1,07; 3,76]	0,08 [0,02; 0,15]
trockene Haut	28 (10,7)	8 (6,1)	1,85 [0,82; 4,18]	1,76 [0,82; 3,75]	0,05 [-0,01; 0,10]
Geschmacksstörung	47 (18,0)	4 (3,0)	6,97 [2,45; 19,81]	5,90 [2,17; 16,02]	0,15 [0,09; 0,20]

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95%-KI)	Risiko- differenz (95%-KI)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)			
Dyspepsie	34 (13,0)	5 (3,8)	3,77 [1,44; 9,89]	3,41 [1,37; 8,52]	0,09 [0,04; 0,14]
Dysphagie	29 (11,1)	11 (8,4)	1,36 [0,66; 2,82]	1,32 [0,68; 2,56]	0,03 [-0,03; 0,09]
Dysphonie	82 (31,4)	7 (5,3)	8,11 [3,63; 18,15]	5,88 [2,80; 12,36]	0,26 [0,19; 0,33]
Dyspnoe	40 (15,3)	25 (19,1)	0,77 [0,44; 1,33]	0,80 [0,51; 1,26]	-0,04 [-0,12; 0,04]
Epistaxis	31 (11,9)	1 (0,8)	17,52 [2,36; 129,85]	15,56 [2,15; 112,72]	0,11 [0,07; 0,15]
Ermüdung	111 (42,5)	32 (24,4)	2,29 [1,43; 3,66]	1,74 [1,25; 2,43]	0,18 [0,09; 0,28]
Kopfschmerz	100 (38,3)	15 (11,4)	4,80 [2,65; 8,69]	3,35 [2,03; 5,52]	0,27 [0,19; 0,35]
Hypertonie	181 (69,3)	20 (15,3)	12,56 [7,29; 21,63]	4,54 [3,01; 6,85]	0,54 [0,46; 0,62]
Hypokalzämie	33 (12,6)	0 (0,0)	38,56 [2,34; 634,48]	33,76 [2,08; 546,60]	0,13 [0,09; 0,17]
Hypokaliämie	36 (13,8)	5 (3,8)	4,03 [1,54; 10,54]	3,61 [1,45; 8,99]	0,10 [0,05; 0,15]
Schlaflosigkeit	31 (11,9)	4 (3,0)	4,28 [1,48; 12,40]	3,89 [1,40; 10,79]	0,09 [0,04; 0,14]
Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend	29 (11,1)	13 (9,9)	1,13 [0,57; 2,26]	1,12 [0,60; 2,08]	0,01 [-0,05; 0,08]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	42 (16,1)	11 (8,4)	2,09 [1,04; 4,21]	1,92 [1,02; 3,60]	0,08 [0,01; 0,14]
Myalgie	50 (19,2)	6 (4,6)	4,94 [2,06; 11,85]	4,18 [1,84; 9,50]	0,15 [0,09; 0,21]
Übelkeit	122 (46,7)	33 (25,2)	2,61 [1,64; 4,14]	1,86 [1,34; 2,56]	0,22 [0,12; 0,31]
Nackenschmerzen	20 (7,7)	15 (11,4)	0,64 [0,32; 1,30]	0,67 [0,35; 1,26]	-0,04 [-0,10; 0,03]
Ödem peripher	54 (20,7)	10 (7,6)	3,16 [1,55; 6,43]	2,71 [1,43; 5,15]	0,13 [0,06; 0,20]
Schmerzen im Oropharynx	41 (15,7)	2 (1,5)	12,02 [2,86; 50,52]	10,29 [2,53; 41,88]	0,14 [0,09; 0,19]
Schmerz in einer Extremität	40 (15,3)	9 (6,9)	2,45 [1,15; 5,23]	2,23 [1,12; 4,46]	0,08 [0,02; 0,15]

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Odds Ratio (95%-KI)	Relatives Risiko (95%-KI)	Risiko- differenz (95%-KI)
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)			
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	84 (32,2)	1 (0,8)	61,69 [8,48; 448,88]	42,16 [5,94; 299,43]	0,31 [0,26; 0,37]
Proteinurie	88 (33,7)	4 (3,0)	16,15 [5,78; 45,14]	11,04 [4,15; 29,41]	0,31 [0,24; 0,37]
Fieber	38 (14,6)	15 (11,4)	1,32 [0,70; 2,50]	1,27 [0,73; 2,23]	0,03 [-0,04; 0,10]
Ausschlag	49 (18,8)	2 (1,5)	14,91 [3,56; 62,34]	12,30 [3,04; 49,78]	0,17 [0,12; 0,22]
Stomatitis	96 (36,8)	9 (6,9)	7,89 [3,83; 16,24]	5,35 [2,79; 10,26]	0,30 [0,23; 0,37]
Harnwegsinfektion	30 (11,5)	7 (5,3)	2,30 [0,98; 5,39]	2,15 [0,97; 4,77]	0,06 [0,01; 0,12]
Erbrechen	93 (35,6)	19 (14,5)	3,26 [1,89; 5,65]	2,46 [1,57; 3,84]	0,21 [0,13; 0,30]
Gewicht erniedrigt	134 (51,3)	19 (14,5)	6,22 [3,61; 10,71]	3,54 [2,30; 5,45]	0,37 [0,28; 0,45]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014					
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; N: Anzahl; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)					
Quelle: Eisai 2019					

Die Ergebnisse der ergänzenden Analyse für einzelne UE nach MedDRA PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe in der SELECT Studie sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten). Die OR liegen zwischen 0,64 (95 %-KI [0,32; 1,30]) für Nackenschmerzen betreffend und 61,69 (95 %-KI [8,48; 448,88]) für palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom. Die RR liegen zwischen 0,67 (95 %-KI [0,35; 1,26]) für Nackenschmerzen und 42,16 (95 %-KI [5,94; 299,43]) für palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom. Die RD liegen zwischen -0,04 (95 %-KI [-0,12; 0,04]) für Dyspnoe und 0,36 (95 %-KI [0,27; 0,45]) für verminderten Appetit.

Die weiteren Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die zulassungsrelevante SELECT Studie enthält keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib, daher werden alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weiterführende, ergänzende Daten zur Verträglichkeit von Lenvatinib anhand der SELECT Studie befinden sich in Anlage I (Eisai 2019).

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Lenvatinib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

Die Subgruppenanalysen sind nicht bewertungsrelevant, da sie nicht im Kontext eines direkten Vergleichs mit der ZVT durchgeführt wurden und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die bewertungsrelevanten Subgruppen-Analysen werden beim adjustierten indirekten Vergleich (Abschnitt 4.3.2.1.3.2) dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Für Lenvatinib werden die Ergebnisse einer Multi-Zentren, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, der SELECT Studie, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Es stehen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zur Verfügung.

Aus der SELECT Studie liegen für die adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt OS Daten zum Datenschnitt 15. Juni 2014 mit einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil ($p=0,0051$) für Lenvatinib vor. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein Wert von 0,53 (95 %-KI [0,34; 0,82]). Das mediane Überleben unter Lenvatinib ist nicht berechenbar (95 %-KI [30,9; n. b.]), da zum Zeitpunkt des Datenschnitts weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Unter Placebo beträgt es 19,1 Monate (95 %-KI [14,3; n. b.]). Die untere Grenze des 95 %-KI für Lenvatinib liegt damit deutlich oberhalb des medianen OS in der Placebo-Gruppe.

In der Analyse des Endpunkts PFS in der SELECT Studie ergibt sich ein statistisch signifikant und klinisch relevant längeres PFS im Lenvatinibarm mit 18,3 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 3,6 Monaten ($p<0,0001$). Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein Wert von 0,21 (95 %-KI [0,16; 0,28]).

Für die Analysen für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3 und 4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigt sich in der SELECT Studie ein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen

eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Lenvatinib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib sowohl im Endpunkt OS als auch im Endpunkt PFS sowie ein Unterschied zu Ungunsten von Lenvatinib bei der Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo.

Die zulassungsrelevante SELECT Studie enthält keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib, daher werden alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
E7080-G000-303 (NCT01321554) (SELECT)	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend	Juli 2011 bis November 2013 (Datenschnittpunkt für die primäre Analyse) Verlängerungsphase laufend	Lenvatinib, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Tabelle 4-26 „Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich“ ist der 01.12.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

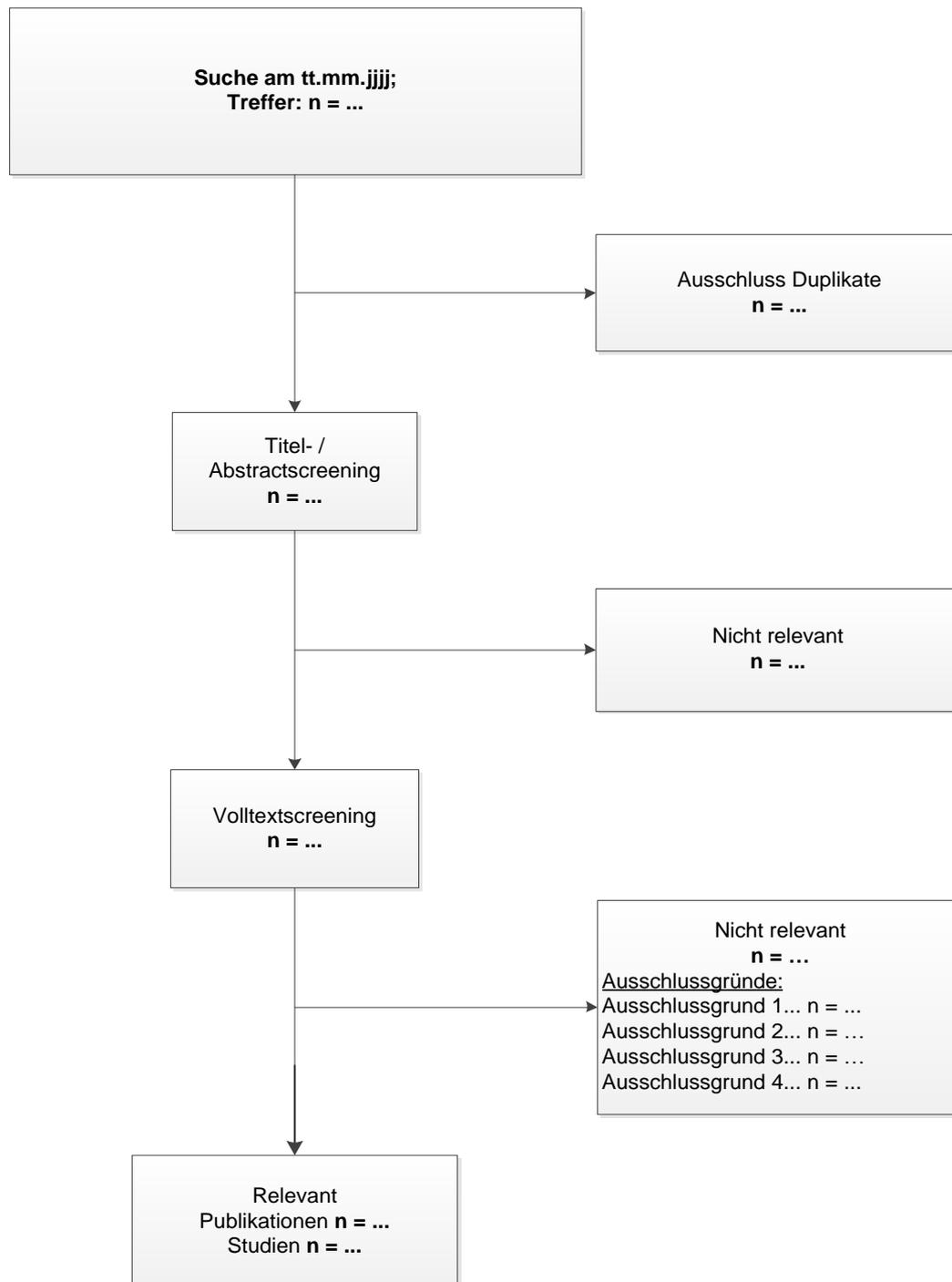


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 27.11.2018 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. In der systematischen Recherche wurden insgesamt 280 Literaturstellen identifiziert, davon 32 in MEDLINE, 200 in EMBASE und 48 in der Cochrane Library. Es verblieben 197 Literaturstellen zur Erstselektion, nach der

Bereinigung von 83 Duplikaten. Nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen in der Erstselektion wurden 191 Literaturstellen ausgeschlossen. Demnach verblieben sechs eingeschlossene Literaturstelle, die im Volltext bewertet wurden. Im Volltextscreening wurden weitere drei Literaturstellen ausgeschlossen. Es wurden somit drei im Volltext bewertete Literaturstelle von den Reviewern als relevant erachtet.

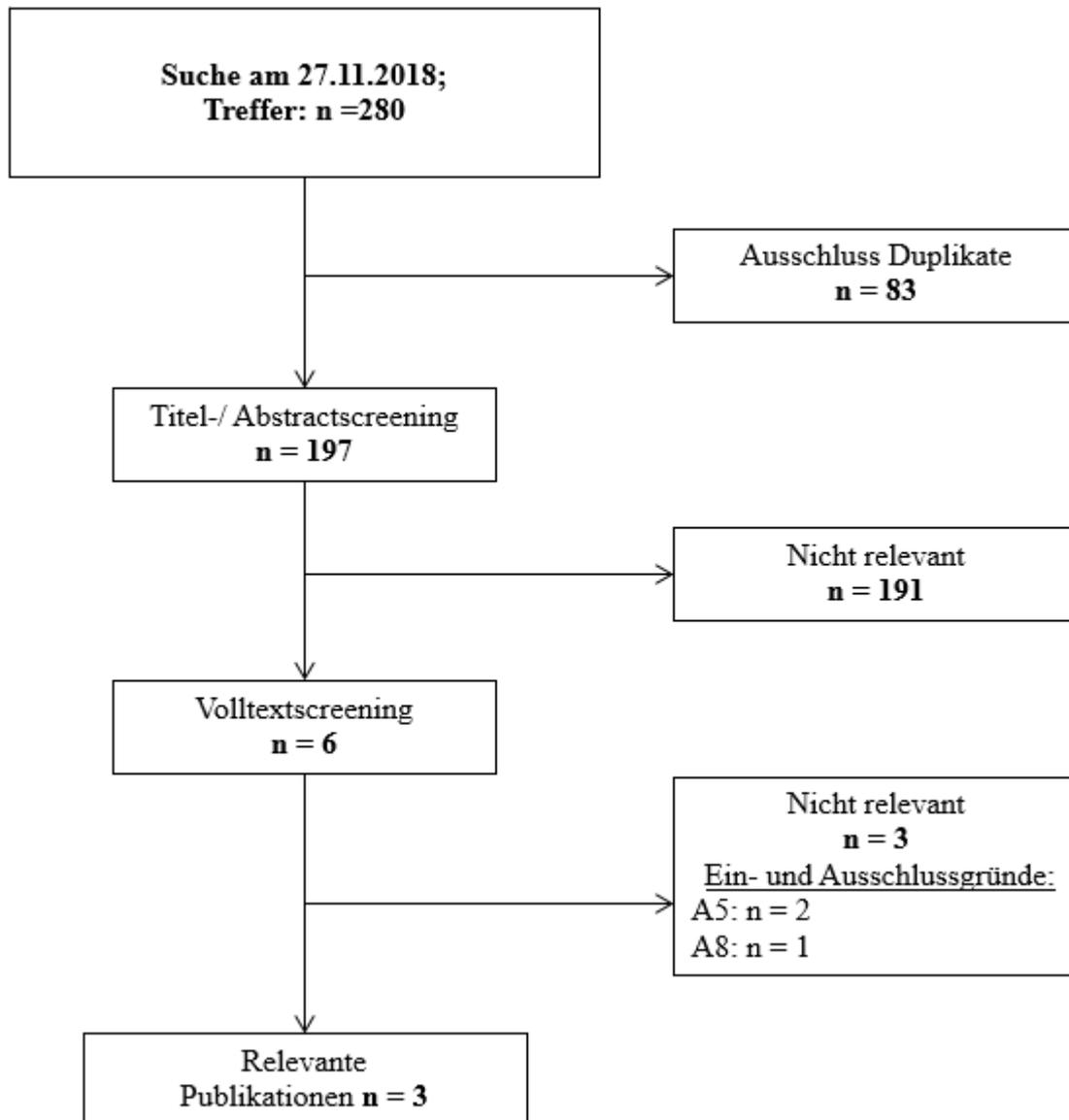


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib für den adjustierten indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen adjustierten indirekten Vergleich

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)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich				
E7080-G000-303 (SELECT)	Clinicaltrials.gov NCT01321554 (ClinicalTrials.gov 2015) EU-CTR 2010-023783-41 (EU-CTR 2011) WHO ICTRP NCT01321554 (ICTRP 2018b) Pharm Net Bund 2010-023783-41 (PharmNet.Bund 2018b)	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend
Suche nach RCT mit Sorafenib für den adjustierten indirekten Vergleich				
Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/ Metastatic RAI- Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DECISION)	Clinicaltrials.gov NCT00984282 (ClinicalTrials.gov 2009) EU-CTR 2009-012007-25 (EU-CTR 2018)	nein	ja	abgeschlossen

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)
	WHO ICTRP NCT00984282 (ICTRP 2018a) Pharm Net Bund 2009-012007-25 (PharmNet.Bund 2018a)			
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 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 Recherche in Studienregistern zur Identifikation von RCT mit Lenvatinib für den adjustierten indirekten Vergleich wurde am 28.11.2018 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-29: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
SELECT	ja	ja	nein	ja (Eisai 2014)	ja Clinicaltrials.gov NCT01321554 (ClinicalTrials.gov 2015) EU-CTR 2010-023783-41 (EU-CTR 2011) WHO ICTRP NCT01321554 (ICTRP 2018b) Pharm Net Bund 2010-023783-41 (PharmNet.Bund 2018b)	ja (Schlumberger 2015)
DECISION	ja ^d	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov NCT00984282 (ClinicalTrials.gov 2009) EU-CTR 2009-012007-25 (EU-CTR 2018) WHO ICTRP NCT00984282 (ICTRP 2018a) Pharm Net Bund 2009-012007-25 (PharmNet.Bund 2018a)	ja (Brose 2014; Brose 2016; Worden 2015)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.

d: Sorafenib (Nexavar®) ist zugelassen für die Indikation differenziertes Schilddrüsenkarzinom angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. Bei der DECISION Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie im aufgeführten Anwendungsgebiet.

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform;

WHO: World Health Organization

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.***

4.3.2.1.2.1 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.

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

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
SELECT	RCT, doppelblind, Multi-Zentren, Placebo-kontrolliert; 2:1 Randomisierung; Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in einer Extensionsphase weiterbeobachtet, und konnten dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom, die in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt einen bestätigten Progress ihrer Erkrankung erlitten haben	Lenvatinib (n=261) Placebo (n=131)	1. Prä-Randomisierungsphase: Screening- und Baseline-Zeitraum (bis zu 28 Tage) 2. Randomisierungsphase: bis zum 214. Progressions-Ereignis 3. Extensionsphase: Möglichkeit des Cross-over zur OOLBehandlung mit Lenvatinib nach bestätigtem Progress für Patienten des Placeboarms; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Ort: 117 Zentren in 5 Regionen (Europäische Union, Nordamerika, Asiatisch-Pazifischer Raum, Japan und Lateinamerika) Zeitraum: 26.07.2011 bis 15.11.2013 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS Sicherheitsparameter

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

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
DECISION	RCT; doppelblind; Multi-Zentren; Placebo-kontrolliert; 1:1 Randomisierung; Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in einer Extensionsphase weiterbeobachtet und konnten dort optional unverblindet mit Sorafenib behandelt werden; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom, die in den letzten 14 Monaten vor Studieneintritt einen bestätigten Progress ihrer Erkrankung erlitten haben	Sorafenib (n=207) Placebo (n=210)	<p><u>1. Prä-Randomisierungsphase:</u> Screening- und Baseline-Zeitraum</p> <p><u>2. Randomisierungsphase:</u> bis zum 267. Progressions-Ereignis</p> <p><u>3. Extensionsphase:</u> Möglichkeit des Cross-over zur OOL Behandlung mit Sorafenib nach bestätigtem Progress für Patienten des Placeboarms, alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum</p>	<p><u>Ort:</u> 91 Zentren in 3 Regionen (Europa, Nordamerika, Asien)</p> <p><u>Zeitraum:</u> 15.10.2009 bis 31.08.2012 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> PFS</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS Sicherheitsparameter</p>
<p>CSR: klinischer Studienbericht; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Ansprechdauer ; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Quelle: Brose 2011; Brose 2014; Eisai 2014; Worden 2015</p>						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1: Lenvatinib	Gruppe 2: Sorafenib	Gruppe 3: Placebo
SELECT	Lenvatinib Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel), oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungszyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)	Nicht untersucht	Placebo Placebo-Hartkapseln entsprechend den Hartkapseln von Lenvatinib, oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungszyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)
DECISION	Nicht untersucht	Sorafenib Dosis 800 mg, oral, zweimal täglich zwei 200 mg-Tabletten, Einnahme in einem Abstand von zwölf Stunden, 28-Tage-Zyklus	Placebo Zwei Placebo-Tabletten täglich, oral, Einnahme in einem Abstand von zwölf Stunden, 28-Tage-Zyklus
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Quelle: Brose 2011; Brose 2014; Eisai 2014			

Um eine adäquate Homogenität zwischen der SELECT und DECISION Studie sicherzustellen, schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie Patienten mit einer vorherigen VEGF / VEGFR Therapie aus. Dementsprechend wird für den adjustierten indirekten Vergleich nur eine Teilpopulation der SELECT Studie dargestellt (siehe Tabelle 4-32). In der SELECT Studie hatten vor Studieneinschluss bereits 23,7 % der Patienten eine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

	SELECT ^a		DECISION	
	Lenvatinib (n=195)	Placebo (n=104)	Sorafenib (n=207)	Placebo (n=210)
Geschlecht (N (%))				
Männlich	98 (50,3)	57 (54,8)	104 (50,2)	95 (45,2)
Weiblich	97 (49,7)	47 (45,2)	103 (49,8)	115 (54,8)
Alter (Jahre)				
Median	64,0	61,0	63,0	63,0
Mittelwert (Standardabweichung)	62,4 (11,17)	61,5 (9,50)	61,5 (11,2)	62,0 (11,7)
Q1; Q3	55,0; 70,0	55,0; 69,0	-	-
Min; Max	27,0; 89,0	40,0; 81,0	24,0; 82,0	30,0; 87,0
Altersgruppe (Jahre) (N (%))				
< 60 Jahre	69 (35,4)	45 (43,3)	80 (38,6)	81 (38,6)
≥ 60 Jahre	126 (64,6)	59 (56,7)	127 (61,4)	129 (61,4)
Region (N (%))				
Europa	94 (48,2)	48 (46,2)	124 (59,9)	125 (59,5)
Nordamerika	53 (27,2)	29 (27,9)	36 (17,4)	36 (17,1)
Asien	39 (20,0)	20 (19,2)	47 (22,7)	49 (23,3)
Andere	9 (4,6)	7 (6,7)	-	-
Ethnie (N (%))				
Weißer	148 (75,9)	80 (76,9)	123 (59,4)	128 (61,0)
Schwarze oder Afro-Amerikaner	3 (1,5)	2 (1,9)	6 (2,9)	5 (2,4)
Asiaten	42 (21,5)	22 (21,2)	47 (22,7)	52 (24,8)
Hispanic	2 (1,0)	0	2 (1,0)	2 (1,0)
Andere	0	0	29 (14,0)	23 (11,0)

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

	SELECT ^a		DECISION	
	Lenvatinib (n=195)	Placebo (n=104)	Sorafenib (n=207)	Placebo (n=210)
Metastasen (N (%))				
Lokal fortgeschritten	3 (1,5)	0	7 (3,4)	8 (3,8)
Metastasierend	192 (98,5)	104 (100,0)	200 (96,6)	202 (96,2)
Lebermetastasen	37 (19,0)	22 (21,2)	-	-
Lungenmetastasen	174 (89,2)	99 (95,2)	-	-
Knochenmetastasen	73 (37,4)	35 (33,7)	-	-
Hirnmetastasen	4 (2,1)	4 (3,8)	-	-
Muskuloskelettale (nicht-Knochen) / Haut-Metastasen	8 (4,1)	3 (2,9)	-	-
Lymphknotenmetastasen	91 (46,7)	50 (48,1)	-	-
Pleurametastasen	32 (16,4)	14 (13,5)	-	-
Metastasen des Pericardiums / intra-abdominale Masse	15 (7,7)	8 (7,7)	-	-
Häufigste metastatische Läsionsstellen (N (%))				
Lunge	-	-	178 (86,0)	181 (86,2)
Lymphknoten	-	-	113 (54,6)	101 (48,1)
Knochen	-	-	57 (27,5)	56 (26,7)
Pleura	-	-	40 (19,3)	24 (11,4)
Kopf und Hals	-	-	33 (15,9)	34 (16,2)
Leber	-	-	28 (13,5)	30 (14,3)
Ausschließlich Lungenmetastasen (N (%))				
Ja	45 (23,1)	25 (24,0)	-	-
Nein	150 (76,9)	79 (76,0)	-	-
Zeit ab Diagnose, Monate				
Mittelwert (Standardabweichung)	88,2 (86,78)	82,4 (66,87)	-	-
Median	59,3	66,2	66,2	66,9
Q1; Q3	32,3; 110,7	36,3; 106,6	-	-
Min; Max	0,4; 573,6	6,0; 484,8	3,9; 362,4	6,6; 401,8

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

	SELECT ^a		DECISION	
	Lenvatinib (n=195)	Placebo (n=104)	Sorafenib (n=207)	Placebo (n=210)
ECOG-PS (N (%))				
0	113 (57,9)	54 (51,9)	130 (62,8)	129 (61,4)
1	74 (37,9)	48 (46,2)	69 (33,3)	74 (35,2)
2	8 (4,1)	2 (1,9)	7 (3,4)	6 (2,9)
Histologie mittels zentraler Untersuchung (N (%))				
Papillär	123 (63,1)	72 (69,2)	118 (57,0)	119 (56,7)
Follikulär ^b	72 (36,9)	32 (30,8)	50 (24,2)	56 (26,7)
Gering differenziert	-	-	24 (11,6)	16 (7,6)
Gut differenziert	-	-	2 (1,0)	1 (0,5)
Non-Thyroid	-	-	0	1 (0,5)
Medullär	-	-	0	1 (0,5)
Onkozytäres Karzinom	-	-	2 (1,0)	0
Karzinom, NOS	-	-	0	3 (1,4)
Fehlend / nicht diagnostiziert	-	-	13 (6,3)	14 (6,7)
Baseline FDG-Aufnahme				
Positiv	-	-	161 (77,8)	159 (75,7)
Negativ	-	-	14 (6,8)	15 (7,1)
Fehlend	-	-	32 (15,5)	36 (17,1)
Kumulative RAI (mCi)				
n	184	100	207	210
Mittelwert (Standardabweichung)	425,6 (327,06)	435,3 (332,61)	-	-
Median	301,0	319,1	400	376
Q1; Q3	200,0; 530,8	204,1; 509,3	-	-
Min; Max	1,0; 1730,0	50,0; 1784,0	-	-
< 600	140 (71,8)	80 (76,9)	-	-
≥ 600	44 (22,6)	20 (19,2)	-	-

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

	SELECT ^a		DECISION	
	Lenvatinib (n=195)	Placebo (n=104)	Sorafenib (n=207)	Placebo (n=210)
Vorangegangene systemische Krebstherapie (N (%))				
Ja	19 (9,7)	10 (9,6)	7 (3,4)	6 (2,9)
Nein	176 (90,3)	94 (90,4)	200 (96,6)	204 (97,1)
Vorangegangene Radiotherapie (N (%))				
Ja	94 (48,2)	56 (53,8)	83 (40,1)	91 (43,3)
Nein	101 (51,8)	48 (46,2)	124 (59,9)	119 (56,7)
Anzahl der Ziel- und Nicht-Zielläsionen (N (%))				
< 5	38 (19,5)	21 (20,2)	-	-
≥ 5	157 (80,5)	83 (79,8)	-	-
Zielläsionengröße (mm) (N (%))				
< 71	127 (65,1)	62 (59,6)	-	-
≥ 71	68 (34,9)	42 (40,4)	-	-
<p>a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR Therapie aus.</p> <p>b: Schließt die Hürthle-Zell-Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms mit ein.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDG: Fluordesoxyglucose; IU: Internationale Einheit; Max: Maximum; mCi: Millicurie; Min: Minimum; N: Anzahl; NOS: Nicht weiter spezifiziert; Q1: Unteres Quartil; Q3: Oberes Quartil; RAI: Radiojodtherapie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p> <p>Quellen: Brose 2014; Eisai 2018b; ICTRP 2018a</p>				

Aufgrund der unterschiedlichen Subtypen und insbesondere fehlender Informationen zur Operationalisierung bei der DECISION Studie hinsichtlich Histologie kann keine interpretierbare Subgruppenanalyse für den adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt werden. Während in der SELECT Studie papillär und follikulär als Subtypen definiert sind, wurde in der DECISION Studie eine Subgruppenanalyse der Histologie nach papillär, Hürthle-Zell, follikulär, nicht-Hürthle-Zell und wenig differenziert durchgeführt (Brose 2014; Eisai 2014).

Entsprechend ihrer Herkunft existieren beim DTC die Unterformen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC) und follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) (mit Hürthle-Zell-Karzinom als oxyphile Variante des FTC) (Mann 2002; Reiners 2006; Schubert-Fritschle 2013). Die meisten Tumore sind histologisch heterogen, sowohl papillär als auch follikulär, weshalb sie früher als gemischtes papilläres und follikuläres Karzinom bezeichnet wurden. Die aktuelle Klassifizierung basiert jedoch auf der Dominanz des histologischen Musters. Innerhalb der DTC gibt es Varianten des Papillarkarzinoms. So wird beispielsweise eine follikuläre Variante des Papillarkarzinoms diagnostiziert, wenn die follikuläre Histologie vorherrscht (Shah 2015). Aufgrund der vielfach nicht einfachen Abgrenzbarkeit ergeben sich häufig definitorische Schwierigkeiten hinsichtlich der histologischen Diagnose und somit auch der Klassifikation (DGAV 2012). Entsprechend fehlender Informationen bzgl. der Zuordnung bzw. der Operationalisierung zu den Histologietypen in der DECISION Studie aus den verfügbaren Quellen ist eine Subgruppenanalyse nicht interpretierbar.

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde die SELECT Studie herangezogen und in einem adjustierten indirekten Vergleich Sorafenib gegenübergestellt. Im Folgenden werden die SELECT und DECISION Studie hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, Endpunkte, statistischen Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

SELECT Studie

Studiendesign

Die SELECT Studie (Studie 303) ist eine Multi-Zentren, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte:

1. Prä-Randomisierungsphase,
2. Randomisierungsphase,

3. Extensionsphase.

In dem ersten Studienabschnitt, der Prä-Randomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt (Screening-Zeitraum). Im Anschluss hieran wurden die aktuell bestehenden Krankheitscharakteristika erhoben (Baseline-Zeitraum) und erneut die Eignung zur Studienteilnahme geprüft. In dem zweiten Studienabschnitt, der Randomisierungsphase, wurden die Patienten mittels verblindeter 2:1 Randomisierung einem der beiden Studienarme, dem Lenvatinibarm mit einer Dosierung von 24 mg einmal täglich oral oder dem Placeboarm, zugeteilt. Die gesamte Randomisierungsphase begann mit der verblindeten, zufälligen Zuteilung des ersten Patienten und endete zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse, definiert durch 214 Ereignisse in Form eines mittels IIR bestätigten Progresses der Erkrankung oder des Todes vor Eintritt eines Progresses. Die einzelnen Patienten verblieben bis zu dem Zeitpunkt verblindet in der Randomisierungsphase bis entweder ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, ein UE eintrat, das zum Therapieabbruch führte oder die Einwilligung zur Teilnahme widerrufen wurde. Zum Zeitpunkt der primären Analyse, also nach Eintreten von 214 Ereignissen wie oben beschrieben, wurde die Verblindung für alle in der Randomisierungsphase verbliebenen Patienten aufgehoben und diese gingen in die Extensionsphase über. Der dritte Studienabschnitt, die Extensionsphase, besteht aus einer OOL Behandlungsphase mit Lenvatinib und einem Follow-up Zeitraum. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase unverblindet mit Lenvatinib behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine unverblindete Behandlung mit Lenvatinib entschieden oder die die Behandlung mit Lenvatinib abgebrochen hatten, gingen direkt in den Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) über. Ebenso gingen Patienten aus dem Lenvatinibarm, die während der Randomisierungsphase die Therapie mit Lenvatinib aus den oben genannten Gründen abbrechen, direkt in die Nachbeobachtungsphase über. Für Patienten aus dem Lenvatinibarm, die bis zur Entblindung nach Eintreten des 214. Ereignisses noch Lenvatinib erhielten, gab es die Möglichkeit nach der Entblindung weiterhin Lenvatinib zu erhalten (Eisai 2014).

Randomisierung

Die Randomisierung in der SELECT Studie erfolgte zufällig in einem 2:1 Verhältnis entweder zur Behandlung mit Lenvatinib oder zur Behandlung mit Placebo, stratifiziert nach geografischer Region (Europäische Union, Nordamerika, Andere), vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie (ja oder nein) und Alter ≤ 65 , > 65 Jahre). Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker bewertet, anerkannt und anschließend unter Verschluss gehalten. Die Randomisierung wurde zentral anhand eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems (Interactive Voice-response and Web response-System, IxRS) durchgeführt (Eisai 2014).

Analyse Sets

Gemäß Studienbericht wurden die drei Analyse Sets (Full Analysis Set, Per Protocol Analysis Set und Safety Analysis Set) wie folgt definiert:

- Das Full Analysis Set (Intent to Treat Analysis Set) umfasste alle randomisierten Patienten. Dies war das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsendpunkte.
- Das Per Protocol Analysis Set umfasste die randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugeordneten Studienmedikation erhielten sowie keine wesentlichen Abweichungen vom Protokoll aufwiesen. Die Population umfasste diejenigen, die sowohl eine Baseline-, als auch mindestens eine Post-Baseline-Tumoruntersuchung erhielten oder diejenigen, die bei fehlender Post-Baseline Tumoruntersuchung innerhalb von 125 Tagen nach Randomisierung starben. Dies war das sekundäre Analyseset für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte bezüglich des Tumoransprechens.
- Die Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set) umfasst alle Patienten, die in der Randomisierungsphase eine beliebige Menge der Studienmedikation oder Placebos erhielten. Dieses Analyseset wurde für sämtliche Bewertungen der Sicherheit verwendet (Eisai 2014).

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der SELECT Studie das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, die ORR sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Eisai Inc. 2014). In dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten zur Verfügung

Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Alle Analysen zur Tumorprogression für die SELECT Studie zum primären Datenschnittpunkt mit Datum 15. November 2013 wurden sowohl für die unabhängige radiologische Bewertung des Tumors (IIR) als auch für die Bewertung durch den Prüfarzt durchgeführt, wobei die primäre Analyse des Endpunkts PFS auf der IIR-Auswertung des Tumors basiert (Eisai 2014).

Für den primären Endpunkt PFS wurde in der SELECT Studie die HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines nach geografischer Region, Alter und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Der dazugehörige Median, die Quartile sowie die PFS-Raten zu den Zeitpunkten 6, 12, 18 und 24 Monate wurden anhand der Kaplan-Meier-Produkt-Limit-Methode geschätzt (Eisai 2014).

Für den sekundären Endpunkt OS wurde in der SELECT Studie die HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells stratifiziert nach geografischer Region, Alter und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapie berechnet. Aufgrund der Möglichkeit zum Cross-over für die mit Placebo behandelten Patienten besteht in der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS ein Confounding. Um diese Verzerrung zu korrigieren, wurde eine prospektiv geplante adjustierte Analyse des Endpunkts OS mit Hilfe des RPSFTM durchgeführt. Die adjustierte Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15. Juni 2014 stellt die Hauptanalyse in dem vorliegenden Nutzendossier dar, da die Daten dieses zweiten Datenschnitts aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger als die des ersten Datenschnitts sind. Zudem wird die adjustierte Analyse des weiteren Datenschnittes zum 15. November 2013 sowie die nicht adjustierten Analysen beider Datenschnitte als Sensitivitätsanalysen gezeigt.

Tabelle 4-J: Übersicht Datenschnitte der SELECT Studie

Datenschnitt	Erhobene Endpunkte	Grund für Datenschnitt
15. November 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben (adjustiert und nicht-adjustiert) • Verträglichkeit 	Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse („Datenschnitt des Clinical Study Report (CSR)“), gemäß Studienprotokoll definiert durch 214 Ereignisse in Form eines mittels IIR bestätigten Progresses der Erkrankung oder des Todes vor Eintritt eines Progresses.
15. März 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit 	Post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der U.S. FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib in den USA. Die EMA hat diesen Datenschnittpunkt ebenfalls ihrer finalen, positiven Zulassungsentscheidung für Lenvatinib zugrunde gelegt.
15. Juni 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (adjustiert und nicht-adjustiert) 	Post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib.
CSR: klinischer Studienbericht; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; IIR: unabhängige radiologische Bewertung Quellen: Eisai 2014; EMA 2015a, 2015b		

Die für das OS als Hauptanalyse verwendete Methodik des RPSFTM wird im Folgenden detailliert beschrieben.

Die Nomenklatur der Notation, Datensätze und Variablen war wie folgt:

- FASFL ist der Indikator für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten enthält.
- OOLFL ist der Indikator für die optionale offene Analysepopulation, die alle Patienten enthält, die Lenvatinib in der optionalen offenen Phase erhielten.
- TR01SOT und TR01EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der Randomisierungsphase.
- TR02SDT und TR02EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der optionalen offenen Phase.
- TRT01PN und TRT01AN repräsentieren den geplanten und den aktuellen Behandlungscode in der Randomisierungsphase. Placebo entspricht 0, Lenvatinib der 24. Kein Patient bekam eine davon abweichende Behandlung, d. h. es gab keine Randomisierungsfehler, so dass diese beiden Variablen identisch waren.
- PARAMCD='OS1' indiziert die Daten zum OS ohne Berücksichtigung des Behandlungs-Cross-over.
- STARTDT ist der Start des OS (=Datum der Randomisierung).

- ADT ist das Ende des OS, d. h. das Todesdatum oder das letzte Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebt, wenn kein Tod berichtet worden war.
- AVAL ist das beobachtete OS in Monaten.
- CNSR ist der Zensierungsindikator, CNSR=O bedeutet Todesereignis und CNSR=1 bedeutet Zensierung.
- CUTOFFDT ist das Datum des Datenschnitts, der die administrative Zensierung der Studie repräsentiert.

Der Index $i=1, 2, \dots, N$ zählt die randomisierten Patienten ($N=392$).

T_i ist die gesamte beobachtete Überlebenszeit in Tagen für den Patienten i und wird berechnet als $T_i = \text{ADT} - \text{STARTDT} + 1$

T_i^{on} ist die Dauer der Lenvatinib Behandlung des Patienten i

$T_i^{\text{on}} = \text{TR02EDT} - \text{TR02SDT} + 1$, wenn $\text{OOLFL} = 'Y'$

$T_i^{\text{on}} = 0$, wenn $\text{FASFL} = 'Y'$, $\text{TRT01AN} = \text{O}$ und $\text{OOLFL} = 'N'$

$T_i^{\text{on}} = \text{TR01EDT} - \text{TR01SDT} + 1$, wenn $\text{FASFL} = 'Y'$, $\text{TRT01AN} = 24$ und $\text{OOLFL} = 'N'$.

T_i^{off} ist die beobachtete Dauer, die der Patient i nicht in der Lenvatinib Behandlung war:

$T_i^{\text{off}} = T_i - T_i^{\text{on}}$

Im ersten Schritt wurden die kontrafaktischen Zeiten bestimmt. Sei k der Iterationsindex, $k=0, 1, 2, \dots, 4.000$ und $\Psi_k = k * 0,001 - 2$, Ψ_k liegt dabei in einem Bereich von -2 bis 2 in Schritten von $0,001$, dann ist $U_i(\Psi_k)$ die kontrafaktische Zeit des Patienten i zur k -ten Iteration, welche die Überlebenszeit repräsentiert, die beobachtet worden wäre, wenn der Patient nie mit Lenvatinib behandelt worden wäre. $U_i(\Psi_k)$ berechnet sich dann als

$$U_i(\Psi_k) = T_i^{\text{off}} + \exp(\Psi_k) T_i^{\text{on}} = T_i + [\exp(\Psi_k) - 1] T_i^{\text{on}}$$

Im zweiten Schritt wurde die Re-Zensierungsadjustierung vorgenommen. C_i ist dabei die beobachtete Zeit bis zur administrativen Zensierung für Patient i .

$$C_i = \text{CUTOFFDT} - \text{STARTDT} + 1$$

$C_i(\Psi_k)$ ist die adjustierte Zeit bis zur administrativen Zensierung für den Patienten i zur k -ten Iteration.

$$C_i(\Psi_k) = C_i * \min(\exp(\Psi_k), 1)$$

$T_i(\Psi_k)$ ist die adjustierte Überlebenszeit und CNSR_{ik} der adjustierte Zensierungsindikator für Patient i zur k -ten Iteration.

1. Wenn Patient i vor der adjustierten administrativen Zensierung starb ($U_i(\Psi_k) \leq C_i(\Psi_k)$), dann wurde für diesen Patienten ein Todesereignis gezählt ($CNSR_{ik}=0$) mit $T_i(\Psi_k)=U_i(\Psi_k)$ als adjustierte Überlebenszeit. Wenn der Patient nach dem Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung starb ($U_i(\Psi_k) > C_i(\Psi_k)$), so wurde der Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung $T_i(\Psi_k)=C_i(\Psi_k)$.
2. Wenn Patient i zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebte (administrative Zensierung), so wurde der Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung $T_i(\Psi_k)=C_i(\Psi_k)$.
3. Wenn Patient i vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde (lost to follow-up oder Einverständnis für die Studienteilnahme zurückgezogen), so wurde dieser Patient zensiert ($CNSR_{ik}=1$) aber die Zeit bis zur Zensierung wurde adjustiert. Wenn $T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1) > C_i(\Psi_k)$, dann war die Zeit bis zur Zensierung definiert als $T_i(\Psi_k)=C_i(\Psi_k)$, sonst $T_i(\Psi_k)=T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1)$.

Im dritten Schritt wurde Ψ^* geschätzt. Hierbei wurde eine Rastersuche (grid search) verwendet. Für jedes k wurden p-Werte mittels PROC LIFETEST ohne Stratifizierung für den Vergleich der geplanten Behandlungsgruppen berechnet unter Berücksichtigung der adjustierten Überlebenszeiten $T_i(\Psi_k)$ und den adjustierten Zensierungsindikatoren $CNSR_{ik}$ als Behandlungseffekt TRT01PN berechnet. Ψ^* ist dann das Ψ_k , welches den p-Wert maximiert. Die Überlebenszeit $T_i(\Psi^*)$ und der Zensierungsindikator $CNSR^*$ wurde dann in ADTTE mittels Aufruf PARAMCD="RPSFTIT" gespeichert.

Im vierten Schritt wurde der Behandlungseffekt im RPSFTM geschätzt. Im Datensatz ADTTE wurde die RPSFT adjustierte Überlebenszeit mittels Aufruf PARAMCD="RPSFT" bestimmt. Für Patienten mit dem Indikator OOLFL='N' wurde die Überlebenszeit und der Zensierungsindikator aus der Originalanalyse ohne Adjustierung übernommen (Aufruf PARAMCD="OS1"). Für Patienten mit Indikator OOLFL='Y' wurden die Überlebenszeit $T_i(\Psi^*)$ und der Zensierungsindikator $CNSR^*$ verwendet (PARAMCD="RPSFTIT"). Die RPSFT adjustierte Überlebenszeit wurde dann für die Schätzung des HR von Lenvatinib vs. Placebo in einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell verwendet. Kaplan-Meier-Graphiken wurden ebenfalls auf Basis dieser Daten erstellt.

Im fünften Schritt wurde das 95 %-KI für die HR und der p-Wert für den Behandlungseffekt im RPSFTM mittels Bootstrapping geschätzt. Im Bootstrap-Verfahren wurden dabei 100.000 unabhängige Stichproben aus den vorhandenen Daten gezogen, jeweils als Stichprobe mit Zurücklegen. Der Stichprobenumfang war dabei identisch mit der Originalstudie. In der vorliegenden Analyse wurde ein Datenpaar aus Überlebenszeit und Zensierungsindikator aus den RPSFT Daten, stratifiziert nach Behandlungsgruppe mittels SAS Prozedur SURVEYSELECT gezogen. Für jede Stichprobe wurde eine HR bestimmt. Die 2,5 und 97,5 Perzentile der HR werden dann als Grenzen des 95 %-KI für das Gesamt-HR verwendet.

PROP als Anteil der Stichproben mit einer HR über 1 im Bootstrap kann dann als 1-seitiger p-Wert unter der Nullhypothese einer HR=1 gesehen werden, wenn die HR unter der Nullhypothese einer log-Normalverteilung folgt und die Varianz des Log(HR) gleich ist der geschätzten Varianz aus der HR des beobachteten RPSFTM unter Verwendung des Bootstraps. Der zweiseitige p-Wert wurde dann berechnet als $2 \cdot \text{PROP}$, wenn $\text{PROP} \leq 0,5$ war und als $2 \cdot (1 - \text{PROP})$, wenn $\text{PROP} > 0,5$ war.

Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf Verträglichkeitsdaten während der Randomisierungsphase und auf der Sicherheitspopulation (Eisai 2014). Im CSR wurden reine Inzidenzraten berichtet. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Verträglichkeits-Analysen zum Datenschnitt 15. März 2014 herangezogen. .

Patientencharakteristika

In die SELECT Studie wurden erwachsene Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen, die eine radiologische Evidenz der Krankheitsprogression innerhalb der vorangegangenen zwölf Monate (+ 1 Monat Screeningfenster) zeigten. Eine Progression wurde gemäß der RECIST Kriterien 1.1 erhoben und anhand einer zentralen radiologischen Bewertung der CT- und / oder MRT-Scans bestätigt. Radiojod-refraktär / resistent wurde definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Eine oder mehrere messbare Läsionen, die auf keinem Radiojodscan eine Jodaufnahme zeigen.
- Eine oder mehrere messbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von zwölf Monaten einer Radiojodtherapie einen Progress zeigen, trotz des Nachweises von Radiojod-Avidität durch prä- oder post-Behandlungsscans während der Behandlung. Dies waren die Patienten, die nicht geeignet waren für eine mögliche kurative Operation.
- Kumulative Aktivität von Radiojod von > 600 mCi oder 22 GBq, bei Gabe der letzten Dosis mindestens sechs Monate vor Studieneintritt.

Um eine adäquate Homogenität zwischen der SELECT und DECISION Studie sicherzustellen, schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie Patienten mit einer vorherigen VEGF / VEGFR Therapie aus. Dementsprechend werden im Folgenden nur Patienten ohne VEGF / VEGFR Vorbehandlung im adjustierten indirekten Vergleich dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen der Patientengruppe mit progressivem, Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Lenvatinib gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3. beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter des Schilddrüsenkarzinoms

bei 51 Jahren für Frauen und 55 Jahren bei Männern (RKI 2017). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der SELECT Studie liegt bei 61,9 Jahren. Dies entspricht dem deutschen Kontext unter der Berücksichtigung, dass sich ein progressives, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom bei bestehender Erkrankung in der Regel erst nach einiger Zeit entwickelt. Zudem stammen 49,7 % der Studienpopulation aus Europa, weshalb sich der deutsche Versorgungskontext in der Studienpopulation widerspiegelt.

Die Intervention in der SELECT Studie ist Lenvatinib 24 mg einmal täglich oral und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsweise (Eisai 2018a).

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

DECISION Studie

Studiendesign

Die DECISION Studie ist eine Multi-Zentren, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie. In parallelen Gruppen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib (800 mg, zweimal täglich zwei 200 mg Tabletten) im Vergleich zu Placebo untersucht (Brose 2014)

In der Randomisierungsphase wurden insgesamt n=419 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Sorafenib 800 mg Placebo) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des Alters (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und geografischer Region (Nordamerika, Europa, Asien). Eine Randomisierung mittels einem interaktiven Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS) sorgte jeweils für eine gleichmäßige Zuordnung der Patienten zu den Parallelarmen. Der Randomisierungsphase folgte eine langfristige Extensionsphase (Brose 2014).

Alle Teilnehmer erhielten täglich Sorafenib oral bzw. Placebo oral (entsprechend der Zugehörigkeit zum jeweiligen Randomisierungsarm). Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, einer nicht hinnehmbaren Toxizität, der Non-Compliance oder dem Widerruf der Zustimmung. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde innerhalb der ersten acht Monate alle 56 Tage (zwei Zyklen), die Sicherheit hingegen alle 28 Tage (ein Zyklus) evaluiert. Danach erfolgte eine Evaluierung alle 56 Tage. Im Falle einer von einem Untersucher festgestellten Krankheitsprogression, konnte die Behandlung entblindet werden und Patienten aus beiden Studienarmen konnten im Rahmen der Open-Label-Phase mit Sorafenib behandelt werden. Nach der letzten Studienbehandlung wurden die Patienten 30 Tage lang für die Sicherheit und Verträglichkeit weiterbeobachtet und alle drei Monate für das OS nachverfolgt (Brose 2014).

Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit / Sicherheit von Sorafenib (in der Dosierung 800 mg täglich) in Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Radiojod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom gegenüber Placebo. Wichtige patientenrelevante Endpunkte waren unter anderem als primärer Endpunkt

das PFS, der definiert ist vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten der mittels IIR festgestellten Krankheitsprogression oder Tod aus jeglichem Grund sowie als sekundärer Endpunkt das Overall Survival (OS), jeweils im Vergleich zu Placebo. Endpunkte zur Bewertung der Sicherheit waren u. a. unerwünschte Ereignisse, Ereignisse von besonderem Interesse und Anomalien in Laborparametern (Brose 2014).

Randomisierung

Die Randomisierung wurde mithilfe eines IVRS durchgeführt. Vor der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geografischer Region (drei Ausprägungen: Asien, Europa, Nordamerika) und Altersgruppe (zwei Ausprägungen: < 60 und \geq 60 Jahre). Anschließend wurden sie der Sorafenib- bzw. der Placebo-Gruppe in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt (Brose 2014).

Analyse Sets

Gemäß des Patient-Flow-Chart (Abbildung 1) aus Brose et al 2014 wurden zwei Analyse Sets (ITT-Set und Safety Analysis Set) für die Analysen herangezogen (Brose 2014):

- Das ITT-Set umfasste alle randomisierten Patienten, bis auf zwei Patienten im Sorafenibarm, die zweimal randomisiert wurden und dementsprechend einmal entfernt werden mussten. Dies war das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsendpunkte.
- Die Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set) umfasst alle Patienten, die in der Randomisierungsphase eine beliebige Menge der Studienmedikation oder Placebos erhielten. In der Sicherheitspopulation der DECISION Studie musste ein Patient, der zur Placebogruppe randomisiert wurde, ausgeschlossen werden, da dieser keine einzige Dosis Placebo erhielt. Dieses Analyseset wurde für sämtliche Bewertungen der Sicherheit verwendet.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der DECISION Studie das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, die ORR, Time to Progression (TTP), Disease Control Rate (DCR), Duration of Response (DoR), die maximale prozentuale Reduzierung der Größe der Zielläsion basierend auf einer zentralen Bewertung, die Sorafenib Area Under the Curve (AUC) (0-12h) sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (Brose 2014). In dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten zur Verfügung

Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte PFS und OS erfolgte mittels einseitigem Log-Rank-Test. Cox-Regressions-Modelle wurden zur Bestimmung der HR und zugehöriger Konfidenzintervalle verwendet. Alle Analysen der primären und sekundären Endpunkte wurden nach Alter (< 60 , ≥ 60 Jahre) und geografischer Region (Asien, Europa, Nordamerika) adjustiert. Für den primären Endpunkt PFS wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen für folgende Merkmale berechnet: Histologie, ausschließlich Lungenmetastasen, Knochenmetastasen, FDG-Aufnahme, Anzahl von Läsionen, Größe der Läsionen, Geschlecht und kumulative Radiojodtherapie Dosis (Brose 2014).

Wie auch in der SELECT Studie führt das Cross-over Design der DECISION Studie zu einer Verzerrung der OS-Daten. Deswegen wurden die Daten für das OS bzgl. des möglichen Cross-over von Placebo zu Sorafenib nach einem Progress mittels RPSFT adjustiert. Für alle Analysen wurden die Konfidenzintervalle, um eine mögliche Varianz durch das Cross-over abzubilden, mit dem Cox Modell und Bootstrapping-Verfahren berechnet (Brose 2016).

Für die Auswertung der Daten stehen für die DECISION Studie vier OS-Datenschnitte zur Verfügung (Brose 2016; EU-CTR 2018):

- 1. Datenschnitt: 31.08.2012
- 2. Datenschnitt: 31.05.2013
- 3. Datenschnitt: 31.07.2015
- 4. Datenschnitt: 30.08.2017.

RPSFT-adjustierte Analysen sind nur für die ersten drei Datenschnitte verfügbar.

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurden primär im Full Analysis Set (FAS) ausgewertet, das alle Teilnehmer einschließt, die zu Beginn der Studie randomisiert wurden (n=417). Die Auswertung für die Verträglichkeit basiert auf dem Safety Analysis Set (n=416) (Brose 2014).

Patientencharakteristika

In die DECISION Studie wurden Männer und Frauen mit dem Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Rekrutierung mit gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Schilddrüsenkarzinom-Subtypens (Progress innerhalb der letzten 14 Monate) inklusive der Subtypen papilläres, follikuläres, Hürthle-Zell, und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom, das Radiojod-refraktär ist, eingeschlossen. Weitere Aufnahmekriterien waren mindestens eine mittels CT oder MRT festgestellte Läsion, ein ECOG-PS von ≤ 2 , ein TSH-Wert von $< 0,5$ mIU/L und angemessene Knochenmark-, Leber- sowie Nierenfunktion. Radiojod-refraktär wurde dabei definiert als:

- die Anwesenheit von einer oder mehreren erkennbaren Zielläsion, die auf einem Radiojod-Scan unter jodarmer Ernährung und ausreichender TSH Erhöhung oder rekombinanter Human TSH Stimulation (rhTSH) zeigen, dass keine Jodaufnahme stattfindet.
- Patienten, deren Tumor eine Jodaufnahme zeigte, wurden nur unter bestimmten Umständen in die Studie aufgenommen: wenn
 1. sie mit nur einer Radiojodtherapie ($\geq 3,7$ GBq [≥ 100 mCi])) innerhalb der letzten 16 Monate behandelt wurden und dennoch eine Krankheitsprogression aufwiesen,
 2. sie mit zwei Radiojodtherapien innerhalb von 16 Monaten behandelt wurden, die letzte Radiojodtherapie jedoch mehr als 16 Monate zurückliegt und sie nach jeder der beiden Radiojodtherapien ($\geq 3,7$ GBq [≥ 100 mCi] jeweils) eine Krankheitsprogression zeigten und
 3. sie eine kumulative Radiojodtherapie Dosis von $\geq 22,3$ GBq (≥ 600 mCi) erhalten haben.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem Vorerkrankungen wie sich primär oder histologisch vom Schilddrüsenkarzinom unterscheidende Karzinome, mit Ausnahme des Zervixkarzinoms in situ, vorbehandelten Basalzellkarzinoms und oberflächlichen (Ta, Tis oder T1) Blasenkarzinoms, innerhalb der letzten fünf Jahre vor Randomisierung.

Die Betrachtung der demografischen Charakteristika erfolgte für die Studienteilnehmer, die der Intention to Treat Population (n=417) angehörten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen der Patientengruppe mit progressivem, Radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Sorafenib gemäß Fachinformation behandelt wird. Wie in Modul 3

Abschnitt 3.2.3. beschrieben, liegt das mittlere Erkrankungsalter des Schilddrüsenkarzinoms bei 51 Jahren für Frauen und 55 Jahren bei Männern (RKI 2017). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der DECISION Studie liegt für Sorafenib bei 61,5 Jahren und für Placebo bei 62,0 Jahren. Dies entspricht dem deutschen Kontext unter der Berücksichtigung, dass sich ein progressives, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom bei bestehender Erkrankung in der Regel erst nach einiger Zeit entwickelt. Zudem stammen 59,9 % der Studienpopulation aus Europa, weshalb sich der deutsche Versorgungskontext in der Studienpopulation widerspiegelt.

Die Intervention in der DECISION Studie ist Sorafenib 800 mg, oral, zweimal täglich zwei 200 mg-Tabletten und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsweise (Bayer 2018).

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

Unterschiede SELECT und DECISION Studie

Die Charakteristika der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-30 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention auf die Krankheitschwere des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, unter anderem anhand des primären Endpunkts PFS. Dabei schließen sie beide nur Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom ein. Die Beurteilung der Tumorprogression erfolgte in der DECISION Studie gemäß RECIST 1.0 und in der SELECT Studie gemäß RECIST 1.1 (Brose 2011; Eisai 2014).

Patienten konnten in der SELECT Studie, im Gegensatz zur DECISION, eine vorherige VEGF / VEGFR Therapie erhalten. Um eine adäquate Homogenität zwischen der SELECT und DECISION Studie sicherzustellen, schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie Patienten mit einer vorheriger VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. Somit wird für den adjustierten indirekten Vergleich nur eine Teilpopulation der SELECT Studie dargestellt.

Wie in Tabelle 4-30, Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 ausführlich dargestellt, sind, die Behandlungsarme Lenvatinib 24 mg und Placebo der SELECT Studie und die Behandlungsarme Sorafenib 800 mg und Placebo der DECISION Studie hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und unter einander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

In der SELECT Studie wurden die Patienten so lange behandelt, bis sich ca. 214 Progressionsereignisse oder Tode vor Krankheitsprogression ereigneten. Untersucht wurde das Medikament Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. In der DECISION Studie wurden

Patienten so lange behandelt, bis sich etwa 267 Progressionsereignisse oder Tode vor Krankheitsprogression ereigneten. Untersucht wurde das Medikament Sorafenib gegen Placebo.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wurden beide Studien unter anderem in Deutschland sowie weiteren westlichen Industrieländern in Europa und Nordamerika (Belgien, Dänemark, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Spanien, Schweden, USA, Vereinigtes Königreich) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt und der überwiegende Teil der Studienpopulation zählt zur ethnischen Gruppe „Weiße“ (Tabelle 4-32).

Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformationen (Bayer 2018; Eisai 2018a).

Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

4.3.2.1.2.2 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 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SELECT Studie

In der SELECT Studie wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und die Gruppenteilung verdeckt über ein IxRS durchgeführt. Patienten und behandelnde Personen waren während der randomisierten Phase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren oder - wie bei den Sicherheitsendpunkten - gemäß Verfahrensordnung berichtet werden mussten (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in der Extensionsphase weiter und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

DECISION Studie

In der DECISION Studie wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und die Gruppenteilung verdeckt über ein IVRS durchgeführt. Patienten und behandelnde Personen waren während der randomisierten Phase verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sodass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	-	UE ^a
SELECT	ja	ja	nein	ja
DECISION	ja	ja	nein	ja

a: Analysen für Patienten mit UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten
 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; OS: Gesamtüberleben, PFS: progressionsfreies Überleben; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)
 Quelle: Brose 2014; Eisai 2014

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – 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.**

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

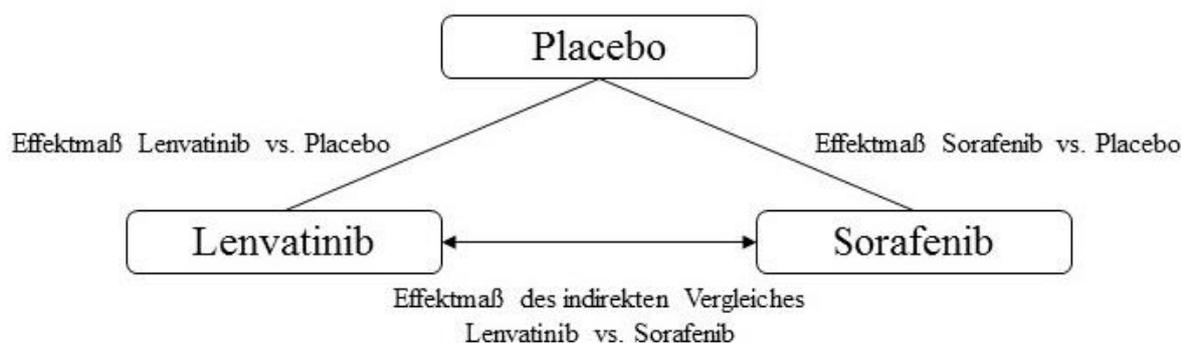
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib	Sorafenib	Placebo
1	SELECT	•		•
1	DECISION		•	•
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus SELECT und DECISION

Studie	Operationalisierung
SELECT	<p>Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Das OS war dadurch verzerrt, dass Patienten im Placeboarm bei bestätigter Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten, in der optionalen Open-Label (OOL) Behandlungsphase zur Behandlung mit Lenvatinib zu wechseln. Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das prospektiv geplante RPSFTM verwendet (entspricht im Folgenden den adjustierten Analysen für den Endpunkt OS).</p> <p>Die OS-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um die HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 %-KI für das OS zu berechnen.</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <p>Die Hauptanalyse wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2014 durchgeführt und in dieser Form auch im Zulassungsprozess der EMA zur Verfügung gestellt. Für die Hauptanalyse wurden die RPSFT-adjustierten Daten verwendet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p>Die nicht-adjustierten OS Daten für den Datenschnitt 15. Juni 2014 werden als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
DECISION	<p>Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Das OS war dadurch verzerrt, dass Patienten im Placeboarm bei bestätigter Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten, zur Behandlung mit Sorafenib zu wechseln. Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM (entspricht im Folgenden den adjustierten Analysen für den Endpunkt OS) verwendet.</p> <p>Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um die HR von Sorafenib versus Placebo mit zugehörigen 95 %-KI für das OS zu berechnen.</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <p>Die Hauptanalyse wurde für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013 und 31. Juli 2015 durchgeführt. Für die Hauptanalyse wurden die RPSFT-adjustierten Daten verwendet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p>Die nicht-adjustierten OS Daten für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013 und 31. Juli 2015 und 30. August 2017 werden als Sensitivitätsanalysen dargestellt.</p>
<p>CSR: klinischer Studienbericht; EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OOL: Optionale Open-Label; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model</p> <p>Quellen: Brose 2014; Brose 2016; Eisai 2014; EU-CTR 2018</p>	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^a
DECISION	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig

a: adjustierte Analyse
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SELECT Studie

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM verwendet. Der Endpunkt OS wird im Folgenden in der adjustierten Hauptanalyse zum Datenschnitt 15. Juni 2014 berichtet. Die Daten wurden während des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert und sie sind aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger als die des CSR Datenschnitts (15. November 2013). Es fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, kamen automatisch in die Extensionsphase, und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden.

Die Auswertung des OS ist, abgesehen von der oben beschriebenen Verzerrung durch den Wechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Lenvatinibarm, nicht anfällig für verzerrende Aspekte. Das RPSFTM ist für die Adjustierung geeignet, sodass das Verzerrungspotenzial der adjustierten Analyse als niedrig einzustufen ist.

DECISION Studie

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Sorafenib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zu Ungunsten von Sorafenib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM verwendet. Der Endpunkt OS wird im Folgenden in der adjustierten Hauptanalyse für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013 und 31. Juli 2015 berichtet. Die Daten wurden von Brose et al. 2016 publiziert. Es fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Die Auswertung des OS ist, abgesehen von der oben beschriebenen Verzerrung durch den Wechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Sorafenibarm, nicht anfällig für verzerrende Aspekte. Das RPSFTM ist für die Adjustierung geeignet, sodass das Verzerrungspotential der adjustierten Analyse als niedrig einzustufen ist.

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

Adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben – SELECT und DECISION Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der adjustierten Analyse für den Endpunkt OS für die SELECT und DECISION Studie dargestellt.

SELECT Studie (Datenschnitt 15. Juni 2014)

Als Hauptanalyse für die SELECT Studie wurde die prospektiv geplante adjustierte Analyse (Datenschnitt 15. Juni 2014) auf Basis des RPSFTM verwendet, in dem für die Verzerrung durch das erlaubte Cross-over der Placebo-Patienten zur Lenvatinib-Behandlung adjustiert wurde. Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hauptanalyse (adjustierte Analyse mittels RPSFTM) für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt. Der Median für das OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und

Crowley Methode. Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem mittels RPSFTM adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet.

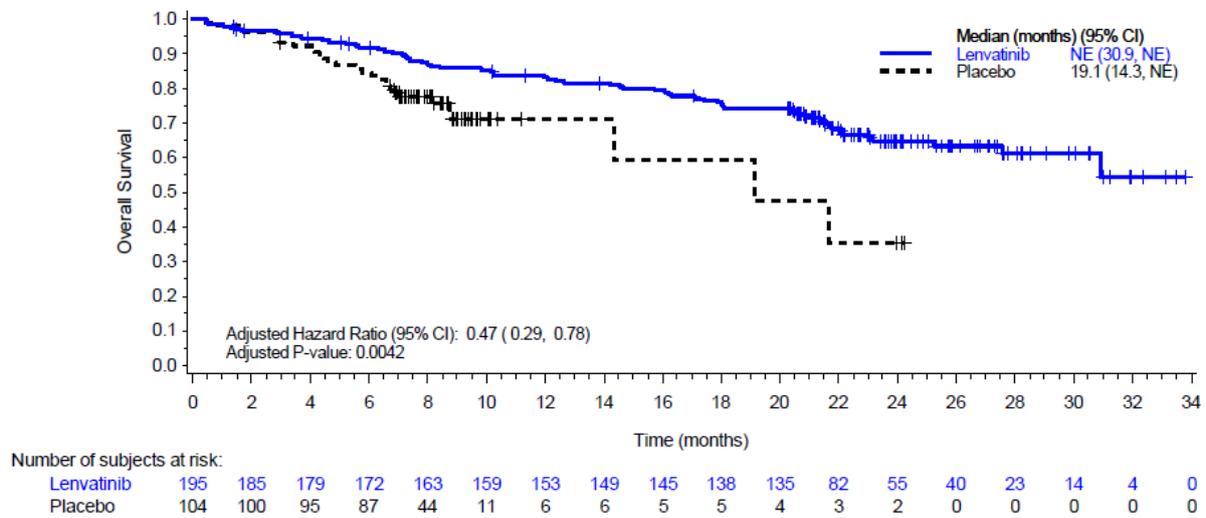


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie^a mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. Juni 2014)

a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus.

KI: Konfidenzintervall ; NE: nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OS: Gesamtüberleben ; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Quelle: Eisai 2018b

Tabelle 4-38: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie^a mit Lenvatinib

Studie	Lenvatinib		Placebo		Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	
Gesamtüberleben (Monate), adjustiert für Cross-over					
SELECT	64/195 (32,8)	n. b.	29/104 (27,9)	19,1	0,47 [0,29; 0,78]
SELECT Studie: Datenschnitt: 15. Juni 2014					
a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus.					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					
Quelle: Eisai 2018b					

In der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS mit Datenschnitt 15. Juni 2014 ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lenvatinib. Die

mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Lenvatinib nicht berechenbar. In der Placebo-Gruppe wurde im medianen OS 19,1 Monate ermittelt. Für die adjustierte HR ergibt sich ein HR von 0,47 (95 %-KI [0,29; 0,78]).

DECISION Studie (Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015)

Als Hauptanalysen wurde die adjustierte Analyse (Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015) auf Basis des RPSFTM verwendet, in dem für die Verzerrung durch das erlaubte Cross-over der Placebo-Patienten zur Sorafenib-Behandlung adjustiert wurde. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population (n=417).

Das HR wird ausgedrückt als Sorafenib / Placebo und wurde mit einem mittels RPSFTM adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet.

Tabelle 4-39: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus DECISION Studie für Sorafenib (Datenschnitte: 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015)

Studie	Sorafenib		Placebo		Sorafenib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]
Gesamtüberleben (Monate), adjustiert für Cross-over					
Datenschnitt: 31.08.2012					
DECISION	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	0,61 [0,18; 2,16]
Datenschnitt: 31.05.2013					
DECISION	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	0,69 [0,33; 1,65]
Datenschnitt: 31.07.2015					
DECISION	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	0,77 [0,42; 1,79]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a: Nicht angegeben					
Quellen: Brose 2016					

In der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS mit den Datenschnitten 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 ergibt sich ein klinisch relevanter Vorteil, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib. Die Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Sorafenib und Placebo nicht angegeben. Für das adjustierte OS ergibt sich ein HR zwischen 0,61 (95 %-KI [0,18; 2,16]) für den Datenschnitt 31. August 2012 und 0,77 (95 %-KI [0,42; 1,79]) für den Datenschnitt 31. Juli 2015.

Zusammenfassung Hauptanalysen SELECT und DECISION Studie

In der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lenvatinib. Für Sorafenib ergibt sich ein klinisch relevanter Vorteil, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib.

Sensitivitätsanalyse: Nicht-adjustierte Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben – SELECT und DECISION Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der nicht adjustierten Analysen für den Endpunkt OS für die SELECT und DECISION Studie als zusätzliche Sensitivitätsanalysen dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

SELECT Studie (Datenschnitt 15. Juni 2014)

Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden die Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS für die SELECT Studie dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299). Die Sensitivitätsanalyse wurde für den Datenschnitt 15. Juni 2014 durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (nicht adjustierte) für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt. Der Median für das OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. Die HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten.

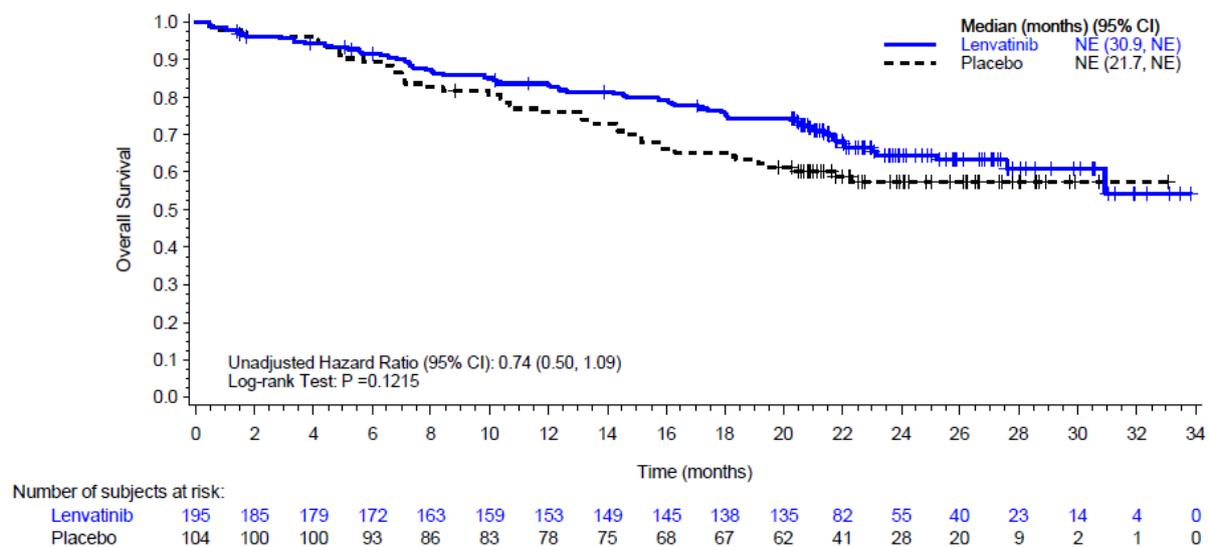


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie^a mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. Juni 2014)

a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus.

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht berechenbar (not estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OS: Gesamtüberleben; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Quelle: Eisai 2018b

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die nicht adjustierte Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT Studie^a für Lenvatinib

Studie	Lenvatinib		Placebo		Lenvatinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]
Gesamtüberleben (Monate), nicht adjustiert für Cross-over					
SELECT	64/195 (32,8)	n. b.	43/104 (41,3)	n. b.	0,74 [0,50; 1,09]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. Juni 2014 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Eisai 2018b					

In der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS mit dem Datenschnitt 15. Juni 2014 ergibt sich ein klinisch relevanter Vorteil, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Die Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Lenvatinib und Placebo nicht berechenbar. Für das nicht adjustierte OS ergibt sich eine HR von 0,74 (95 %-KI [0,50; 1,09]).

DECISION Studie

Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden die Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS für die DECISION Studie dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population (n=417).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (nicht adjustiert) für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 und 30. August 2017 dargestellt. Die HR wird ausgedrückt als Sorafenib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die nicht adjustierte Analyse für den Endpunkt OS aus DECISION Studie für Sorafenib (Datenschnitte: 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015, 30. August 2017)

Studie	Sorafenib		Placebo		Sorafenib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]
Gesamtüberleben (Monate); nicht adjustiert für Cross-over					
Datenschnitt: 31.08.2012					
DECISION	n.a./207 (n.a.)	n.a.	n.a./210 (n.a.)	n.a.	0,80 [0,54; 1,19]

Studie	Sorafenib		Placebo		Sorafenib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Monate)	HR [95 %-KI]
Datenschnitt: 31.05.2013					
DECISION	66/207 (31,9)	n.a.	72/210 (34,3)	n.a.	0,88 [0,63; 1,24]
Datenschnitt: 31.07.2015					
DECISION	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	n.a./n.a. (n.a.)	n.a.	0,92 [0,71; 1,21]
Datenschnitt: 30.08.2017					
DECISION	n.a./207 (n.a.)	n.a.	n.a./210 (n.a.)	n.a.	0,93 [0,71; 1,21]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht angegeben Quellen: Brose 2016; EU-CTR 2018					

In der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS mit den Datenschnitten 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 und 30. August 2017 ergibt sich ein klinisch relevanter Vorteil, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib. Die Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Sorafenib und Placebo nicht angegeben. Für das nicht adjustierte OS ergibt sich ein HR zwischen 0,80 (95 %-KI [0,54; 1,19]) für den Datenschnitt 31. August 2012 und 0,93 (95 %-KI [0,71; 1,21]) für den Datenschnitt 30. August 2017.

Zusammenfassung Sensitivitätsanalyse SELECT und DECISION Studie

In der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS ergibt sich jeweils ein klinisch relevanter Vorteil, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib und Sorafenib gegenüber Placebo.

In der Population der nicht-VEGF-vorbehandelten Patienten der SELECT Studie ergab sich beim Vergleich von Lenvatinib gegenüber Placebo eine HR von 0,74 (95 %-KI [0,50; 1,09]) für die nicht-adjustierten OS Daten. Damit zeigte Lenvatinib im Vergleich zu Placebo einen numerischen Vorteil, der jedoch nicht signifikant war. Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 beschrieben, sind die OS-Ergebnisse aufgrund des Cross-over sehr wahrscheinlich zu Ungunsten von Lenvatinib verzerrt. Adjustiert man für das Cross-over, ergibt sich für Lenvatinib mit einer HR von 0,47 (95 %-KI [0,29; 0,78]) ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo in der Population der nicht-VEGF-Vorbehandelten. Das heißt, nicht-vorbehandelte Patienten haben, wenn sie mit Lenvatinib behandelt werden, ein um 53 % verringertes Risiko zu versterben.

In der DECISION Studie ergab sich beim Vergleich von Sorafenib gegenüber Placebo ein HR zwischen 0,80 (95 %-KI [0,54; 1,19]) für den Datenschnitt 31. August 2012 und 0,93 (95 %-KI [0,71; 1,21]) für den Datenschnitt 30. August 2017. Für das adjustierte OS ergibt sich ein HR zwischen 0,61 (95 %-KI [0,18; 2,16]) für den Datenschnitt 31. August 2012 und 0,77

(95 %-KI [0,42; 1,79]) für den Datenschnitt 31. Juli 2015. Damit zeigte Sorafenib im Vergleich zu Placebo einen numerischen Vorteil, der jedoch nicht signifikant war.

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.

Adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben – Lenvatinib vs. Sorafenib

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Vergleich der adjustierten Analysen für den Endpunkt OS für die SELECT und DECISION Studie dargestellt. Für die Hauptanalyse wurden die RPSFT-adjustierten Daten verwendet. Die Analyse wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2014 für die SELECT Studie und für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 der DECISION Studie durchgeführt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Datenschnitt DECISION Studie (Sorafenib)	Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]
Gesamtüberleben (Monate), adjustiert für Cross-over			
31.08.2012	0,47 [0,29; 0,78]	0,61 [0,18; 2,16]	0,77 [0,20; 2,93]
31.05.2013	0,47 [0,29; 0,78]	0,69 [0,33; 1,65]	0,68 [0,26; 1,75]
31.07.2015	0,47 [0,29; 0,78]	0,77 [0,42; 1,79]	0,61 [0,25; 1,47]

Datenschnitt DECISION Studie (Sorafenib)	Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. Juni 2014 DECISION Studie: Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Brose 2016; Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018			

In der adjustierten Analyse des Endpunkts OS im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Für die HR ergibt sich ein Trend von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) bei dem Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt 31. August 2012, 0,68 (95 %-KI [0,26; 1,75]) für den Datenschnitt 31. Mai 2013 und 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]) für den Datenschnitt 31. Juli 2015.

Sensitivitätsanalyse: Nicht adjustierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben – Lenvatinib vs. Sorafenib

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Vergleich der nicht adjustierten Analysen für den Endpunkt OS für die SELECT und DECISION Studie dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Analyse wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2014 für die SELECT Studie und für die Datenschnitte 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015 und 30. August 2017 der DECISION Studie durchgeführt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse der nicht adjustierten Analyse für den Endpunkt OS aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Datenschnitt DECISION Studie (Sorafenib)	Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]
Gesamtüberleben (Monate), nicht-adjustiert für Cross-over			
31.08.2012	0,74 [0,50; 1,09]	0,80 [0,54; 1,19]	0,92 [0,53; 1,61]
31.05.2013	0,74 [0,50; 1,09]	0,88 [0,63; 1,24]	0,84 [0,50; 1,40]
31.07.2015	0,74 [0,50; 1,09]	0,92 [0,71; 1,21]	0,80 [0,50; 1,29]
30.08.2017	0,74 [0,50; 1,09]	0,93 [0,71; 1,21]	0,80 [0,50; 1,28]

Datenschnitt DECISION Studie (Sorafenib)	Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. Juni 2014 DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012, 31. Mai 2013, 31. Juli 2015, 30. August 2017 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quellen: Brose 2014; Brose 2016; Eisai 2018b; EU-CTR 2018; SCO:SSiS 2018			

In der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) bei dem Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt 31. August 2012 und 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den Datenschnitt 30. August 2017.

Zusammenfassung – Lenvatinib vs. Sorafenib

Im adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für OS sowohl für die Hauptanalyse als auch die Sensitivitätsanalyse ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR in der Hauptanalyse ergibt sich ein Trend von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) bei dem Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt 31. August 2012, 0,68 (95 %-KI [0,26; 1,75]) für den Datenschnitt 31. Mai 2013 und 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]) für den Datenschnitt 31. Juli 2015. Für die HR in der Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein Wert zwischen 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) bei dem Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt 31. August 2012 und 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den Datenschnitt 30. August 2017.

Die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien sowohl in Deutschland als auch in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

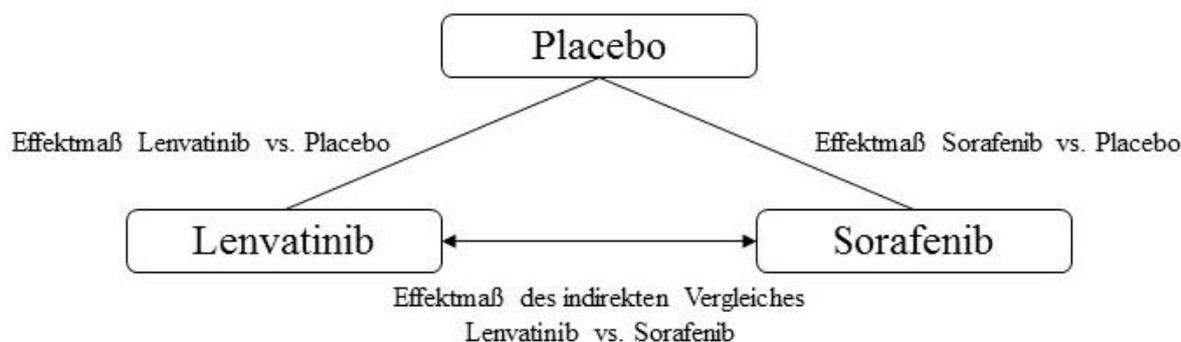
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib	Sorafenib	Placebo
1	SELECT	•		•
1	DECISION		•	•
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus SELECT und DECISION

Studie	Operationalisierung
SELECT	Das PFS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up),

wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten und keine Progression zeigten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten des Placeboarms mit Cross-over zu Lenvatinib vor Progression (ein Patient) wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression vor Cross-over zensiert.

Datenschnittpunkt für die Primäranalyse war das Auftreten des 214. Ereignisses.

Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch verblindete und unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR) oder durch den Prüfarzt jeweils zum Datenschnitt 15. November 2013.

Für alle Patienten wurden die Tumore routinemäßig beurteilt:

- Tumorbeurteilungen (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses, des Thorax, des Abdomens, des Beckens und aller bekannten Krankheitsorte) fanden initial während der Prä-Randomisierungsphase statt sowie anschließend alle acht Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung an (Randomisierungsphase) und alle 12 Wochen in der Extensionsphase.
- Knochen-Scans wurden innerhalb von sechs Wochen vor der Randomisierung durchgeführt und dann alle 24 Wochen nach der Randomisierung, sowie innerhalb von ein bis nicht mehr als zwei Wochen nach komplettem (CR) oder teilweisem Tumoransprechen (PR).
- Hirn-Scans wurden zum Zeitpunkt des Screenings mit CT oder MRT durchgeführt, wenn klinisch indiziert und wenn innerhalb von ein bis nicht mehr als zwei Wochen ein CR stattgefunden hat. Bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte wurden Hirn-Scans zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten durchgeführt (alle acht Wochen).

Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Time-to-Event-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.

Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um die HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 %-KI für das PFS zu berechnen.

Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt.

Hauptanalyse

Für die Hauptanalyse werden die Ergebnisse des IIR dargestellt.

DECISION	<p>Das PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer gemäß RECIST 1.0 dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat.</p> <p>Datenschnittpunkt für die Primäranalyse war das Auftreten des 267. Ereignisses.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.0 durch verblindete und unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR) oder durch den Prüfarzt jeweils zum Datenschnitt 31. August 2012.</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen ITT-Population aus der DECISION Studie.</p> <p><u>Hauptanalyse</u></p> <p>Für die Hauptanalyse werden die Ergebnisse des IIR dargestellt.</p>
----------	---

CR: komplettes Tumoransprechen; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie;

PFS: progressionsfreies Überleben; PR: teilweises Tumoransprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Quellen: Brose 2014; Brose 2016; Eisai 2014; EU-CTR 2018

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DECISION	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SELECT Studie

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.1 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, gingen automatisch in die Extensionsphase über und konnten dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt werden.

DECISION Studie

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.0 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

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

Hauptanalyse für den Endpunkt PFS – SELECT und DECISION Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hauptanalysen für den Endpunkt PFS für die SELECT und DECISION Studie dargestellt.

SELECT Studie (Datenschnitt 15. November 2013)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt PFS auf Basis des IIR dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt. Die Darstellung erfolgt mit einem KI von 95 % für die HR.

Die Mediane wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 %-KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib / Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten.

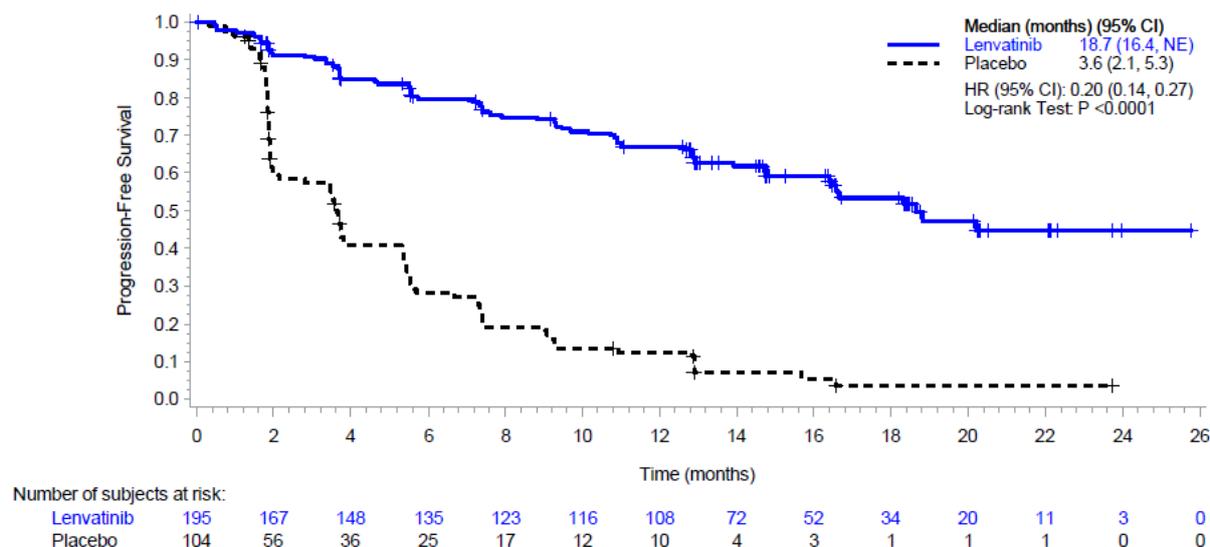


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie^a (bestimmt mittels IIR) mit Lenvatinib – 95 %-KI (Datenschnitt 15. November 2013)

a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus.

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; NE: nicht berechenbar; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Quelle: Eisai 2018b

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus SELECT Studie^a mit Lenvatinib – 95 %-KI

Studie	Lenvatinib		Placebo		Lenvatinib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Tage)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Tage)	HR [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (Monate)					
SELECT	76/195 (39,0)	18,7	88/104 (84,6)	3,6	0,20 [0,14; 0,27]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. November 2013					
a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					
Quelle: Eisai 2018b					

Die Analysen des Endpunkts PFS zeigten bezüglich der HR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lenvatinib gegenüber Placebo basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,20; 95 %-KI [0,14; 0,27]).

Das mediane PFS unter Lenvatinib betrug 18,7 Monate und unter Placebo 3,6 Monate. Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil von 15,1 Monaten zugunsten von Lenvatinib.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Hauptanalyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für das PFS von Lenvatinib gegenüber Placebo.

DECISION Studie (Datenschnitt 31. August 2012)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt PFS auf Basis des IIR dargestellt. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Die Darstellung erfolgt mit einem KI von 95 % für die HR.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus DECISION Studie mit Sorafenib – 95 %-KI

Studie	Sorafenib		Placebo		Sorafenib vs. Placebo
	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Tage)	Patienten mit Ereignis N (%)	Median (Tage)	HR [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (Monate)					
DECISION	113/207 (54,6)	10,8	137/210 (65,2)	5,8	0,59 [0,45; 0,76]
DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall Quelle: Brose 2014					

Die Analysen des Endpunkts PFS zeigten bezüglich des HR einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Sorafenib gegenüber Placebo basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,76]).

Das mediane PFS unter Sorafenib betrug 10,8 Monate und unter Placebo 5,8 Monate. Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil von 5,0 Monaten zugunsten von Sorafenib.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Hauptanalyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für PFS von Sorafenib gegenüber Placebo.

Zusammenfassung SELECT und DECISION Studie

In der Population der nicht-VEGF-vorbehandelten Patienten der SELECT Studie ergab sich beim Vergleich von Lenvatinib gegenüber Placebo ein HR von 0,20; 95 %-KI [0,14; 0,27] für das PFS. Damit zeigte Lenvatinib im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil. Das mediane PFS unter Lenvatinib betrug 18,7 Monate und unter Placebo 3,6 Monate. Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil von 15,1 Monaten zugunsten von Lenvatinib.

In der DECISION Studie ergab sich beim Vergleich von Sorafenib gegenüber Placebo eine HR von 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,76] für das PFS. Damit zeigte Sorafenib im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil. Das mediane PFS unter Sorafenib betrug 10,8 Monate und unter Placebo 5,8 Monate. Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil von 5,0 Monaten zugunsten von Sorafenib.

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.

Hauptanalyse für den Endpunkt PFS – Lenvatinib vs. Sorafenib

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Vergleich für den Endpunkt PFS für die SELECT und DECISION Studie dargestellt. Die Analyse wurde zum Datenschnitt 15. November 2013 für die SELECT Studie und zum Datenschnitt 31. August 2012 für die DECISION Studie durchgeführt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt PFS aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Lenvatinib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo HR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (Monate)		
0,20 [0,14; 0,27]	0,59 [0,45; 0,76]	0,34 [0,22; 0,52]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. November 2013 DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Brose 2014; Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018		

Im adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit dem Brückenkomparator Placebo nach Bucher et al. zeigte sich für PFS ein signifikanter Vorteil für Lenvatinib. Die HR von Lenvatinib gegenüber Sorafenib lag für PFS bei 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]). Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung.

Die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien sowohl in Deutschland als auch in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

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.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) – 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben.

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (QoL)

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit– indirekte Vergleiche aus RCT

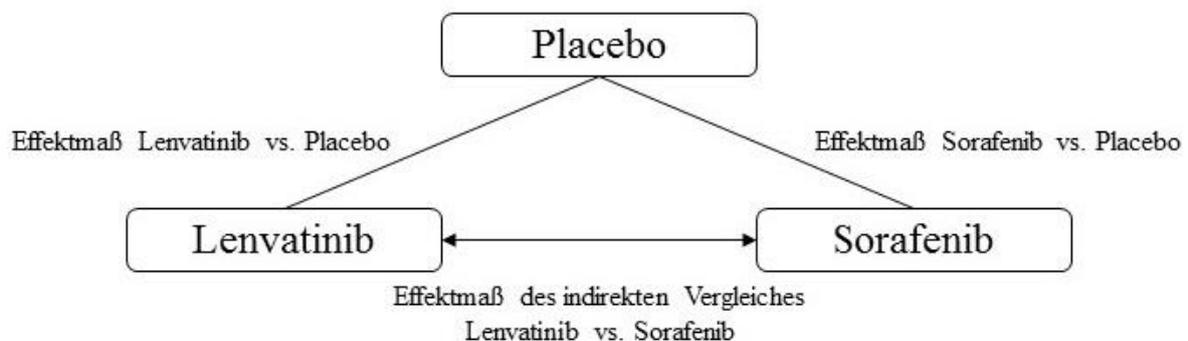
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Lenvatinib	Sorafenib	Placebo
1	SELECT	•		•
1	DECISION		•	•
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit aus SELECT und DECISION

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
SELECT		<p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis von Lenvatinib oder des Placebos verabreicht wurde.</p> <p>Alle Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 15. März 2014.</p> <p>Die Verträglichkeit wurde dadurch erhoben, dass alle UE und SUE, die als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet wurden, überwacht und dokumentiert wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) klassifiziert.</p> <p>Es erfolgte eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte, klinischer Chemie, der Urinwerte, dem physischem Gesundheitszustand. Weiter erfolgte eine regelmäßige Messung der Vitalzeichen und die Durchführung von Elektrokardiogrammen und Echokardiogrammen.</p> <p>Verträglichkeitsdaten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erhoben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentwert berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl n (Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spannweite (Minimum und Maximum) berichtet. Bei Laborergebnissen wurden drei Kategorien (Hämatologie, Leber und Niere, andere klinische Chemie) berichtet. Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 eingestuft und nach CTCAE Grad berichtet. Der Wechsel von Baseline zum schlechtesten CTCAE Grad wurde protokolliert.</p> <p>Die UE wurden mittels MedDRA Version 16.0 kodiert.</p> <p>Alle UE wurden bis zu ihrer Besserung oder bis 30 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten dokumentiert.</p> <p>Die UE Endpunkte wurden mittels RR mit zugehörigen 95 %-KI analysiert.</p>
	UE	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne UE nach MedDRA PT, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	UE mit CTCAE Grad ≥ 3	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE mit CTCAE Grad ≥ 3 innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne UE nach MedDRA PT CTCAE Grad 3 und 4, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>
	SUE	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde. Ein / Mehrere Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (SUE) ist / sind definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung / Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne SUE nach MedDRA PT, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>
	UE, die zum Therapieabbruch führten	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
		<p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Entsprechende Informationen für einzelne UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT liegen für die DECISION Studie nicht vor und werden daher nicht dargestellt.</p>
DECISION		<p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes oder des Placebos verabreicht wurde.</p> <p>Die Verträglichkeit wurde dadurch erhoben, dass alle UE und SUE, die als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet wurden, überwacht und dokumentiert wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert.</p> <p>Verträglichkeitsdaten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erhoben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentwert berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl n (Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten) berichtet. Bei Laborergebnissen wurden die AE in den Kategorien Stoffwechsel, Serum TSH Erhöhung, Hypokalzämie, Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie Alanin-Aminotransferase (ALT) berichtet. Diese wurden gemäß der CTCAE Version 3.0 eingestuft und nach CTCAE Grad berichtet. Der Wechsel von Baseline zum schlechtesten CTCAE Grad wurde protokolliert.</p> <p>Die UE wurden mittels MedDRA Version 15.1 kodiert.</p> <p>Die letzte Evaluierung erfolgte 30 Tage nach der letzten Gabe von Sorafenib.</p>
	UE	<p>Es handelt sich um einen dichotomen Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Sorafenib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne UE nach MedDRA PT, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	UE mit CTCAE Grad ≥ 3	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Sorafenib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne UE mit CTCEA Grad 3 und 4 nach MedDRA PT, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>
	SUE	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Sorafenib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Ergänzend wird das Effektmaß RR für einzelne SUE nach MedDRA PT, die in den Publikationen zur DECISION Studie berichtet wurden, dargestellt.</p>
	UE, die zum Therapieabbruch führten	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Sorafenib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse:</u> Als Hauptanalyse wird das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u> Entsprechende Informationen für einzelne UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT, liegen für die DECISION Studie nicht vor und werden daher nicht dargestellt.</p>

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; OR: Chancenverhältnis; PT; Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); TEAE: Behandlungsbezogene(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)		
Quelle: Brose 2014; Brose 2016; Eisai 2014; EU-CTR 2018		

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SELECT	UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
	UE mit CTCAE Grad ≥ 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Studienabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DECISION	UE	niedrig	ja	ja	unklar	nein	hoch
	UE mit CTCAE Grad ≥ 3	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
	SUE	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
	UE, die zum Studienabbruch führten	niedrig	ja	ja	unklar	ja	niedrig
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)							
Quellen: Brose 2014; Eisai 2014							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Folgenden wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit beschrieben.

SELECT Studie

Die SELECT Studie wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und wird daher nur ergänzend dargestellt.

DECISION Studie

Die DECISION Studie wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und wird daher nur ergänzend dargestellt.

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

Hauptanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit – SELECT und DECISION Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit für die Studien SELECT und DECISION gemäß den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

SELECT Studie

Alle nachfolgenden Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 15. März 2014. Der Datenschnitt erfolgte, wie in Tabelle 4-I dargelegt, als post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Lenvatinib in den USA. Die EMA hat diesen Datenschnittpunkt ebenfalls ihrer finalen, positiven Zulassungsentscheidung für Lenvatinib zugrunde gelegt.

Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299).

In der folgenden Tabelle sind die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit operationalisiert durch die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT Studie^a für Lenvatinib RR

	Lenvatinib Patienten mit Ereignis N=195 n (%)	Placebo Patienten mit Ereignis N=104 n (%)	Lenvatinib vs. Placebo RR [95 %-KI]
UE	194 (99,5)	95 (91,3)	1,09 [1,03; 1,16]
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	169 (86,7)	32 (30,8)	2,82 [2,10; 3,78]
SUE	99 (50,8)	26 (25)	2,03 [1,42; 2,91]
UE, die zum Therapieabbruch führten	36 (18,5)	5 (4,8)	3,84 [1,55; 9,49]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF-zielgerichteten Therapie aus. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018			

Für die Analysen für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigt sich in der SELECT Studie ein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Da dieser Unterschied nicht gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT vorliegt, ist dieser nicht als bewertungsrelevant zu betrachten. Die RR liegen zwischen 1,09 (95 %-KI [1,03; 1,16]) für UE und 3,84 (95 %-KI [1,55; 9,49]) für UE, die zum Therapieabbruch führten.

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so

dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Lenvatinib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

DECISION Studie

Alle nachfolgenden Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 31. August 2012.

In der folgenden Tabelle sind die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit operationalisiert durch die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus DECISION Studie mit Sorafenib RR

	Sorafenib Patienten mit Ereignis N=207 n (%)	Placebo Patienten mit Ereignis N=209 n (%)	Sorafenib vs. Placebo RR [95 %-KI]
UE	204 (98,6)	183 (87,6)	1,13 [1,07; 1,19]
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	145 (70,0)	69 (33,0)	2,12 [1,72; 2,62]
SUE	77 (37,2)	55 (26,3)	1,41 [1,06; 1,88]
UE, die zum Therapieabbruch führten	39 (18,8)	8 (3,8)	4,92 [2,36; 10,28]
DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se) Quelle: SCO:SSiS 2018; Worden 2015			

Für die Analysen für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigt sich in der DECISION Studie ein Unterschied für Sorafenib im Vergleich zu Placebo. Die RR liegen zwischen 1,13 (95 %-KI [1,07; 1,19]) für UE und 4,92 (95 %-KI [2,36; 10,28]) für UE, die zum Therapieabbruch führten.

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der DECISION Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Sorafenib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

Ergänzende Analysen für den Endpunkt Verträglichkeit – SELECT und DECISION Studie

SELECT Studie

Die nachfolgende ergänzende Analyse zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basiert auf dem Datenschnitt 15. März 2014. Der Datenschnitt erfolgte, wie in Tabelle 4-1 dargelegt, als post-hoc Analysen auf spezielle Anforderung der FDA im Rahmen des

Zulassungsverfahren von Lenvatinib in den USA. Die EMA hat diesen Datenschnittpunkt ebenfalls ihrer finalen, positiven Zulassungsentscheidung für Lenvatinib zugrunde gelegt.

Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299).

In der folgenden Tabelle sind die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit operationalisiert durch den Endpunkt UE dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt einzelne UE aus SELECT Studie^a für Lenvatinib RR

Kategorie	Lenvatinib (%) N=195	Placebo (%) N=104	Lenvatinib vs. Placebo RR [95 %-KI]
Abdominalschmerz	38 (19,5)	2 (1,9)	10,13 [2,49; 41,17]
Alaninaminotransferase erhöht	14 (7,2)	0	15,54 [0,94; 257,84]
Alopezie	27 (13,8)	5 (4,8)	2,88 [1,14; 7,26]
Aspartataminotransferase erhöht	12 (6,2)	2 (1,9)	3,20 [0,73; 14,03]
Rückenschmerzen	36 (18,5)	4 (2,1)	2,13 [1,07; 4,26]
Thyreotropin im Blut erhöht	13 (6,7)	0	14,46 [0,87; 240,90]
Obstipation	57 (29,2)	15 (14,4)	2,03 [1,21; 3,40]
Husten	47 (24,1)	17 (16,3)	1,47 [0,89; 2,43]
Diarrhoe	136 (69,7)	15 (7,7)	4,27 [2,74; 6,65]
trockene Haut	24 (12,3)	6 (5,8)	2,13 [0,90; 5,05]
Dyspnoe	30 (15,4)	21 (20,2)	0,76 [0,46; 1,26]
Ermüdung	86 (44,1)	24 (23,1)	1,91 [1,30; 2,81]
Kopfschmerz	72 (36,9)	12 (11,5)	3,20 [1,82; 5,62]
Hypertonie	140 (71,8)	15 (14,4)	4,98 [3,09; 8,02]
Hypokalzämie	8 (4,1)	3 (2,9)	27,32 [1,68; 444,29]
Übelkeit	88 (45,1)	22 (21,2)	2,13 [1,43; 3,19]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	60 (30,8)	1 (1,0)	32,00 [4,50; 227,60]
Pruritus	11 (5,6)	5 (4,8)	1,17 [0,42; 3,29]
Fieber			1,02 [0,53; 1,97]
Ausschlag	42 (21,5)	2 (1,9)	11,20 [2,77; 45,35]

Kategorie	Lenvatinib (%) N=195	Placebo (%) N=104	Lenvatinib vs. Placebo RR [95 %-KI]
Erbrechen	72 (36,9)	14 (13,5)	2,74 [1,63; 4,62]
Gewicht erniedrigt	102 (52,3)	13 (12,5)	4,18 [2,47; 7,08]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018			

Für die ergänzende Analyse für den Verträglichkeitsendpunkt UE zeigt sich in der SELECT Studie ein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Da dieser Unterschied nicht gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT vorliegt, ist dieser nicht bewertungsrelevant. Die RR liegen zwischen 0,76 (95 %-KI [0,46; 1,26]) für Dyspnoe und 32,00 (95 %-KI [4,50; 227,60]) für palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom.

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Lenvatinib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

DECISION Studie

Alle nachfolgenden Analysen zur Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt 31. August 2012.

In der folgenden Tabelle sind die Effektmaße auf Basis der rohen Inzidenzraten zur Verträglichkeit operationalisiert durch den Endpunkt UE dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt einzelne UE aus DECISION Studie mit Sorafenib RR

Kategorie	Sorafenib (%) N=207	Placebo (%) N=209	Sorafenib vs. Placebo RR [95 %-KI]
Abdominalschmerz	29 (14,0)	8 (3,8)	3,66 [1,71; 7,82]
Alaninaminotransferase erhöht	26 (12,6)	9 (4,3)	2,92 [1,40; 6,07]
Alopezie	139 (67,1)	16 (7,7)	8,77 [5,43; 14,18]
Aspartataminotransferase erhöht	23 (11,1)	5 (2,4)	4,64 [1,80; 11,98]
Rückenschmerzen	22 (10,6)	22 (10,5)	1,01 [0,58; 1,77]
Thyreotropin im Blut erhöht	69 (33,3)	28 (13,4)	2,49 [1,68; 3,69]

Kategorie	Sorafenib (%) N=207	Placebo (%) N=209	Sorafenib vs. Placebo RR [95 %-KI]
Obstipation	31 (15,0)	17 (8,1)	1,84 [1,05; 3,22]
Husten	32 (15,5)	32 (15,3)	1,01 [0,64; 1,58]
Diarrhoe	142 (68,6)	32 (15,3)	4,48 [3,21; 6,24]
trockene Haut	30 (14,5)	12 (5,7)	2,52 [1,33; 4,79]
Dyspnoe	30 (14,5)	28 (13,4)	1,08 [0,67; 1,74]
Ermüdung	103 (49,8)	53 (25,4)	1,96 [1,50; 2,57]
Kopfschmerz	37 (17,9)	15 (7,2)	2,49 [1,41; 4,40]
Hypertonie	84 (40,6)	26 (12,4)	3,26 [2,20; 4,85]
Hypokalzämie	39 (18,8)	10 (4,8)	3,94 [2,02; 7,68]
Übelkeit	43 (20,8)	24 (11,5)	1,81 [1,14; 2,87]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	158 (76,3)	20 (9,6)	7,98 [5,22; 12,18]
Pruritus	44 (21,3)	22 (10,5)	2,02 [1,26; 3,24]
Fieber	23 (11,1)	10 (4,8)	2,32 [1,13; 4,76]
Ausschlag	104 (50,2)	24 (11,5)	4,38 [2,93; 6,53]
Erbrechen	23 (11,1)	12 (5,7)	1,94 [0,99; 3,79]
Gewicht erniedrigt	97 (46,9)	29 (13,9)	3,38 [2,34; 4,88]
DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012			
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			
Quelle: Brose 2014; SCO:SSiS 2018; Worden 2015			

Für die ergänzende Analyse für den Verträglichkeitsendpunkt UE zeigt sich in der DECISION Studie ein Unterschied für Sorafenib im Vergleich zu Placebo. Die RR liegen zwischen 1,01 (95 %-KI [0,64; 1,77]) für Rückenschmerz und 8,77 (95 %-KI [5,43; 14,18]) für Alopezie.

Bei der Beurteilung des Verträglichkeitsprofils ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der DECISION Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass die Effektmaße und Konfidenzintervalle, die zu Ungunsten von Sorafenib gelegen sind, den Erwartungen entsprechen.

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.

Hauptanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit – Lenvatinib vs. Sorafenib

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Vergleich der Analyse für den Endpunkt Verträglichkeit für die SELECT und DECISION Studie dargestellt. Für die Hauptanalyse wurden die RR ermittelt. Die Analyse wurde zum Datenschnitt 15. März 2014 für die SELECT Studie und für den Datenschnitt 31. August 2012 der DECISION Studie durchgeführt. Die Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299). Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus SELECT^a und DECISION für Lenvatinib vs. Sorafenib

	Lenvatinib vs. Placebo RR [95 %-KI]	Sorafenib vs. Placebo RR [95 %-KI]	Lenvatinib vs. Sorafenib RR [95 %-KI]
UE	1,09 [1,03; 1,16]	1,13 [1,07; 1,19]	0,97 [0,89; 1,05]
UE vom CTCAE Grad \geq 3	2,82 [2,10; 3,78]	2,12 [1,72; 2,62]	1,33 [0,92; 1,91]
SUE	2,03 [1,42; 2,91]	1,41 [1,06; 1,88]	1,44 [0,91; 2,28]
UE, die zum Therapieabbruch führten	3,84 [1,55; 9,49]	4,92 [2,36; 10,28]	0,78 [0,24; 2,50]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Brose 2014; Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018; Worden 2015			

In der Analyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Die HR liegen zwischen 0,78 (95 %-KI [0,24; 2,50]) für UE, die zum Therapieabbruch führten und 1,44 (95 %-KI [0,91; 2,28]) für SUE. Es ergibt sich also weder ein Vorteil noch Nachteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Verträglichkeitsendpunkte.

Ergänzende Analysen für den Endpunkt Verträglichkeit – Lenvatinib vs. Sorafenib

Die nachfolgenden Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299). Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Einzelne UE

Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils in der folgenden Tabelle die Analysen der häufigsten einzelnen UE dargestellt. Die Auswahl der UE erfolgt anhand der publizierten Daten von Sorafenib. Dabei wurden UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % der Patienten, die Sorafenib erhalten haben, ausgewählt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE (Inzidenz ≥ 10 % im Sorafenibarm) aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Abdominalschmerz	10,13 [2,49; 41,17]	3,66 [1,71; 7,82]	2,77 [0,56; 13,63]
Alaninaminotransferase erhöht	15,54 [0,94; 257,84]	2,92 [1,40; 6,07]	5,33 [0,29; 97,12]
Alopezie	2,88 [1,14; 7,26]	8,77 [5,43; 14,18]	0,33 [0,12; 0,93]
Aspartataminotransferase erhöht	3,20 [0,73; 14,03]	4,64 [1,80; 11,98]	0,69 [0,12; 3,99]
Rückenschmerzen	2,13 [1,07; 4,26]	1,01 [0,58; 1,77]	2,11 [0,87; 5,14]
Thyreotropin im Blut erhöht	14,46 [0,87; 240,90]	2,49 [1,68; 3,69]	5,81 [0,34; 99,53]
Obstipation	2,03 [1,21; 3,40]	1,84 [1,05; 3,22]	1,10 [0,51; 2,36]
Husten	1,47 [0,89; 2,43]	1,01 [0,64; 1,58]	1,46 [0,74; 2,87]
Diarrhoe	4,27 [2,74; 6,65]	4,48 [3,21; 6,24]	0,95 [0,55; 1,66]
Trockene Haut	2,13 [0,90; 5,05]	2,52 [1,33; 4,79]	0,85 [0,29; 2,48]
Dyspnoe	0,76 [0,46; 1,26]	1,08 [0,67; 1,74]	0,70 [0,35; 1,41]
Ermüdung	1,91 [1,30; 2,81]	1,96 [1,50; 2,57]	0,97 [0,61; 1,56]
Kopfschmerz	3,20 [1,82; 5,62]	2,49 [1,41; 4,40]	1,28 [0,58; 2,86]
Hypertonie	4,98 [3,09; 8,02]	3,26 [2,20; 4,85]	1,53 [0,82; 2,83]

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Hypokalzämie	27,32 [1,68; 444,29]	3,94 [2,02; 7,68]	6,94 [0,39; 122,08]
Übelkeit	2,13 [1,43; 3,19]	1,81 [1,14; 2,87]	1,18 [0,64; 2,17]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	32,00 [4,50; 227,60]	7,98 [5,22; 12,18]	4,01 [0,54; 29,85]
Pruritus	1,17 [0,42; 3,29]	2,02 [1,26; 3,24]	0,58 [0,19; 1,81]
Fieber	1,02 [0,53; 1,97]	2,32 [1,13; 4,76]	0,44 [0,17; 1,16]
Ausschlag	11,20 [2,77; 45,35]	4,38 [2,93; 6,53]	2,56 [0,60; 10,96]
Erbrechen	2,74 [1,63; 4,62]	1,94 [0,99; 3,79]	1,42 [0,61; 3,31]
Gewicht erniedrigt	4,18 [2,47; 7,08]	3,38 [2,34; 4,88]	1,24 [0,65; 2,35]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018; Worden 2015			

Die Ergebnisse im Hinblick auf einzelne UE nach MedDRA PT zeigten einen signifikanten, aber nicht bewertungsrelevanten Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit dem Brückenkomparator Placebo in den Einzel-UE Alopecie (RR=0,33; 95 %-KI [0,12; 0,93]). In den weiteren Einzel-UE fanden sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Die ergänzenden Analysen der einzelnen UE nach MedDRA PT werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da diese Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung enthalten, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da die UE nach MedDRA PT, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere des einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die nach MedDRA PT als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie hinaus, ist daher nicht zielführend. Darüber hinaus beruht die Auswahl der im adjustierten indirekten Vergleich betrachteten UE auf den in den Publikationen der DECISION Studie berichteten Endpunkten, da nur für diese auch Daten für Sorafenib vorliegen. Dadurch ergibt sich zwangsläufig eine Verzerrung in der Selektion der einzelnen UE nach MedDRA PT. Diese Limitation trifft auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht zu. Daher werden die UE nach MedDRA PT

zur Beschreibung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten der Verträglichkeitsprofile von Lenvatinib und Sorafenib deskriptiv dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Einzelne UE (CTCAE Grad 3 und 4)

Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils in der folgenden Tabelle die Analysen der einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4 dargestellt. Die Auswahl der UE erfolgt anhand der publizierten Daten von Sorafenib. Dabei wurden UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ der Patienten, die Sorafenib erhalten haben, ausgewählt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 (UE Inzidenz $\geq 10\%$ im Sorafenibarm) aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Abdominalschmerz	2,13 [0,24; 18,84]	3,03 [0,32; 28,88]	0,70 [0,03; 16,20]
Alaninaminotransferase erhöht	1,61 [0,07; 39,11]	13,12 [0,74; 231,50]	0,12 [0,00; 8,96]
Alopezie	0,54 [0,01; 26,81]	1,01 [0,02; 50,64]	0,53 [0,00; 134,49]
Aspartataminotransferase erhöht	2,68 [0,13; 55,28]	5,05 [0,24; 104,51]	0,53 [0,01; 38,46]
Asthenie	2,93 [0,66; 12,99]	1,01 [0,02; 50,64]	2,91 [0,04; 191,51]
Rückenschmerzen	4,82 [0,26; 88,69]	0,67 [0,11; 3,99]	7,16 [0,24; 217,32]
Thyreotropin im Blut erhöht	0,54 [0,01; 26,81]	1,01 [0,02; 50,64]	0,53 [0,00; 134,49]
Obstipation	1,61 [0,07; 39,11]	0,34 [0,01; 8,21]	4,78 [0,05; 436,84]
Husten	0,54 [0,01; 26,81]	1,01 [0,02; 50,64]	0,53 [0,00; 134,49]
Diarrhoe	16,61 [1,00; 274,79]	6,06 [1,37; 26,73]	2,74 [0,11; 65,57]
Trockene Haut	0,54 [0,01; 26,81]	3,03 [0,12; 73,92]	0,18 [0,00; 27,63]
Dyspnoe	0,71 [0,16; 3,12]	1,68 [0,62; 4,55]	0,42 [0,07; 2,51]
Ermüdung	5,87 [0,77; 44,81]	4,04 [1,16; 14,10]	1,45 [0,13; 15,81]
Kopfschmerz	3,20 [0,39; 26,23]	1,01 [0,02; 50,64]	3,17 [0,04; 269,93]
Hypertonie	15,47 [5,02; 47,69]	4,04 [1,54; 10,56]	3,83 [0,87; 16,83]
Hypokalzämie	11,25 [0,67; 190,09]	6,39 [1,92; 21,28]	1,76 [0,08; 37,98]
Übelkeit	2,13 [0,24; 18,84]	1,01 [0,02; 50,64]	2,11 [0,02; 186,52]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	8,04 [0,46; 139,32]	85,82 [5,32; 1385,32]	0,09 [0,00; 5,03]
Pruritus	0,54 [0,01; 26,81]	5,05 [0,24; 104,51]	0,11 [0,00; 14,97]
Fieber	0,53 [0,03; 8,44]	7,07 [0,37; 135,97]	0,08 [0,00; 4,31]

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Ausschlag	0,54 [0,01; 26,81]	21,20 [1,25; 359,47]	0,03 [0,00; 3,16]
Erbrechen	4,82 [0,26; 88,69]	3,03 [0,12; 73,92]	1,59 [0,02; 120,04]
Gewicht erniedrigt	14,40 [1,98; 104,47]	6,06 [1,37; 26,73]	2,38 [0,20; 28,27]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014 DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012 a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Quelle: Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018; Worden 2015			

Die Ergebnisse im Hinblick auf einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten). Die RR liegen zwischen 0,08 (95 %-KI [0,00; 4,31]) für Fieber und 7,16 (95 %-KI [0,24; 217,32]) für Rückenschmerzen. In der Analyse für einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Die ergänzenden Analysen der einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4 werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da die einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst werden. Daher wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte Erfassung über die einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4 als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Darüber hinaus beruht die Auswahl der im adjustierten indirekten Vergleich betrachteten UE auf den in den Publikationen der DECISION Studie berichteten Endpunkten, da nur für diese auch Daten für Sorafenib vorliegen. Dadurch ergibt sich zwangsläufig eine Verzerrung in der Selektion der einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4. Diese Limitation trifft auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht zu. Daher werden die einzelnen UE CTCAE Grad 3 und 4 zur Beschreibung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten der Verträglichkeitsprofile von Lenvatinib und Sorafenib deskriptiv dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Einzelne SUE

Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils in der folgenden Tabelle die Analysen einzelner SUE dargestellt. Die Auswahl der UE erfolgt anhand der publizierten Daten von Sorafenib. Dabei wurden SUE mit einer Inzidenz ≥ 2 % der Patienten, die Sorafenib erhalten haben, ausgewählt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt einzelne SUE (Inzidenz ≥ 2 % im Sorafenibarm) aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Dyspnoe	0,40 [0,09; 1,75]	1,18 [0,40; 3,45]	0,34 [0,05; 2,11]
Pleuraerguss	0,54 [0,01; 26,81]	1,51 [0,43; 5,29]	0,35 [0,01; 21,51]

SELECT Studie: Datenschnitt 15. März 2014
DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012

a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Quelle: Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018; Worden 2015

Die Ergebnisse im Hinblick auf einzelne SUE sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten). Die RR liegen zwischen 0,34 (95 %-KI [0,05; 2,11]) für Dyspnoe und 0,35 (95 %-KI [0,01; 21,51]) für Pleuraerguss. In der Analyse für einzelne SUE im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Die ergänzenden Analysen der einzelnen SUE werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da die einzelnen SUE, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten erfasst werden. Daher wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte Erfassung über die einzelnen SUE als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Darüber hinaus beruht die Auswahl der im adjustierten indirekten Vergleich betrachteten UE auf den in den Publikationen der DECISION Studie berichteten Endpunkten, da nur für diese auch Daten für Sorafenib vorliegen. Dadurch ergibt sich zwangsläufig eine Verzerrung in der Selektion der einzelnen SUE. Diese Limitation trifft auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht zu. Daher werden die einzelnen SUE zur Beschreibung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten der Verträglichkeitsprofile von Lenvatinib und Sorafenib deskriptiv dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien sowohl in Deutschland als auch in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

Zusammenfassung – Lenvatinib vs. Sorafenib

In der Auswertung der Endpunkte zu Verträglichkeit auf Basis der SELECT und der DECISION Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Sorafenib Nachteile gegenüber Placebo. Diese Nachteile entsprechen den Erwartungen, da die Vergleiche nicht gegen eine aktive Kontrolle, sondern gegen Placebo erfolgten. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keinen Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich bei der Analyse ein signifikanter, aber nicht bewertungsrelevanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib bei dem Einzel-UE Alopecie (RR=0,33; 95 % KI [0,12; 0,93]). In den weiteren Einzel-UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib.

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.

4.3.2.1.3.2.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der DECISION Studie keine Subgruppenanalyse berichtet, sodass keine indirekten Vergleiche auf Basis von Subgruppenanalysen berechnet werden konnten.

4.3.2.1.3.2.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Subgruppenanalysen – SELECT und DECISION Studie

Die nachfolgenden Analysen erfolgten auf Basis der für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulation aus der SELECT Studie, die Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie ausschließt (n=299). Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Es werden sowohl für die SELECT als auch die DECISION Studie keine Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Entsprechend fehlender Informationen bzgl. Kaplan-Meier-Kurven für die

DECISION Studie in den verfügbaren Quellen, wird aufgrund dessen auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für die SELECT Studie im Dossier verzichtet.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt progressionsfreies Überleben aus SELECT^a und DECISION Studie für Lenvatinib vs. Sorafenib

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Progressionsfreies Überleben (Monate) – Alter (Jahre)			
< 60	0,17 [0,10; 0,28]	0,55 [0,38; 0,82]	0,31 [0,16; 0,59]
≥ 60	0,24 [0,15; 0,37]	0,62 [0,46; 0,86]	0,39 [0,22; 0,67]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Knochenmetastasen			
Nein	0,16 [0,10; 0,24]	0,60 [0,45; 0,80]	0,27 [0,16; 0,45]
Ja	0,29 [0,16; 0,51]	0,52 [0,34; 0,82]	0,56 [0,27; 1,15]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Ausschließlich Lungenmetastasen			
Nein	0,24 [0,16; 0,34]	0,62 [0,48; 0,80]	0,39 [0,25; 0,61]
Ja	0,10 [0,04; 0,24]	0,35 [0,19; 0,70]	0,29 [0,09; 0,87]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Anzahl Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen			
< 5	0,02 [0,00; 0,12]	0,69 [0,46; 1,05]	0,03 [0,00; 0,18]
≥ 5	0,26 [0,18; 0,37]	0,52 [0,38; 0,70]	0,50 [0,31; 0,80]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Kumulative Dosis (mCi) in vorangegangener Radiojodtherapie			
< 600	0,22 [0,15; 0,32]	0,57 [0,41; 0,76]	0,39 [0,24; 0,63]
≥ 600	0,11 [0,04; 0,29]	0,64 [0,42; 0,99]	0,17 [0,06; 0,51]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Region			
Asien	0,24 [0,11; 0,51]	0,50 [0,28; 0,93]	0,48 [0,18; 1,26]
Europa	0,25 [0,16; 0,40]	0,62 [0,46; 0,84]	0,40 [0,23; 0,69]
Nordamerika	0,10 [0,05; 0,21]	0,70 [0,39; 1,32]	0,14 [0,06; 0,36]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Geschlecht			
Weiblich	0,21 [0,12; 0,36]	0,50 [0,35; 0,72]	0,42 [0,22; 0,80]
Männlich	0,21 [0,14; 0,34]	0,69 [0,49; 0,97]	0,30 [0,17; 0,53]
Progressionsfreies Überleben (Monate) - Größe der Zielläsionen (mm)			
< 71	0,16 [0,10; 0,25]	0,69 [0,48; 0,98]	0,23 [0,13; 0,41]
≥ 71	0,25 [0,15; 0,44]	0,45 [0,32; 0,62]	0,55 [0,30; 1,04]
SELECT Studie: Datenschnitt 15. November 2013			
DECISION Studie: Datenschnitt 31. August 2012			
a: Die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Teilpopulation aus der SELECT Studie schließt Patienten mit einer früheren VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus.			
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mCi: Millicurie; VEGF: Vaskulärer endothelialer			

Kategorie	Lenvatinib vs. Placebo	Sorafenib vs. Placebo	Lenvatinib vs. Sorafenib
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]
Wachstumsfaktor			
Quelle: Brose 2014; Eisai 2018b; SCO:SSiS 2018			

In den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib über den Brückenkomparator Placebo in fast allen betrachteten Subgruppen. Einzig in folgenden Subgruppen Kategorien konnte kein Vorteil gezeigt werden: Knochenmetastasen „Ja“ (HR=0,56; 95 %-KI [0,27; 1,15]), Region „Asien“ (HR=0,48; 95 %-KI [0,18; 1,29]) und Größe der Zielläsionen (mm) „ ≥ 71 “ (HR=0,57; 95 %-KI [0,30; 1,08]). Zu beachten ist, dass auch diese drei Einzel-PFS Kategorien einen tendenziellen, wenn auch nicht signifikanten, Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit dem Brückenkomparator Placebo zeigen.

Aufgrund der unterschiedlichen Subtypen und insbesondere fehlender Informationen zur Operationalisierung bei der DECISION Studie hinsichtlich Histologie kann keine interpretierbare Subgruppenanalyse für den adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien sowohl in Deutschland als auch in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Behandlungsarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.2.1.3.2.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studie erhoben, sodass keine indirekten Vergleiche auf Basis von Subgruppenanalysen berechnet werden konnten.

4.3.2.1.3.2.4 Endpunkt Verträglichkeit Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden im Rahmen der DECISION Studie keine Subgruppenanalysen berichtet, sodass keine indirekten Vergleiche auf Basis von Subgruppenanalysen berechnet werden konnten.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zum Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der vom G-BA definierten ZVT Sorafenib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser adjustierte indirekte Vergleich wurde auf Grundlage von zwei randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt: In der SELECT Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lenvatinib mit Placebo und in der DECISION Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sorafenib mit Placebo verglichen.

Somit konnte im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. Lenvatinib über den Brückenkomparator Placebo mit Sorafenib verglichen werden. Um eine adäquate Homogenität zwischen der SELECT und DECISION Studie sicherzustellen, schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie Patienten mit einer vorherigen VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie aus. Dementsprechend wird für den adjustierten indirekten Vergleich nur eine Teilpopulation der SELECT Studie dargestellt. Hinsichtlich der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind beide Studien weitestgehend vergleichbar.

Die Behandlungsarme Lenvatinib 24 mg und Placebo der SELECT Studie und die Behandlungsarme Sorafenib 800 mg und Placebo der DECISION Studie sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Gesamtüberleben (OS)

In der adjustierten Analyse des Endpunkts OS im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Für die HR ergibt sich ein konstanter Trend von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) für den Datenschnitt 31. August 2012, 0,68 (95 %-KI [0,26; 1,75]) für den Datenschnitt 31. Mai 2013 und 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]) für den Datenschnitt 31. Juli 2015.

In der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) für den Datenschnitt 31. August 2012 und 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den Datenschnitt 30. August 2017.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein deutlicher signifikanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für den Endpunkt PFS. Die HR für PFS lag bei 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]). Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Lenvatinib und Sorafenib lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, so dass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Verträglichkeit

Für die Gesamtrate UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Das RR liegt bei 0,97 [0,89; 1,05].

Für die Patienten mit UE vom CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Das RR liegt bei 1,31 [0,91; 1,88].

Für die SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Das RR liegt bei 1,44 [0,91; 2,28].

Für einen Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Das RR liegt bei 0,78 [0,24; 2,50].

Ergänzend zur bewertungsrelevanten Hauptanalyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) wurden Analysen einzelner UE nach MedDRA PT, einzelne UE mit CTCAE Grad 3 und 4 und einzelne SUE durchgeführt. Die Selektion der einzelnen UE beruht auf der Verfügbarkeit der Daten für Sorafenib. Es wurden nur für die einzelnen UE ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, für die entsprechende Daten aus den Publikationen der DECISION Studie entnommen werden konnten. Die Ergebnisse der einzelnen UE nach MedDRA PT, der einzelnen UE mit CTCAE Grad 3 und 4 und der einzelnen SUE sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten). In den Analysen für einzelne UE nach MedDRA PT, einzelne UE mit CTCAE Grad 3 und 4 und einzelne SUE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich, mit Ausnahme des Einzel-UE Alopecie, kein Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib.

Subgruppenanalysen

Anhand der für die DECISION Studie aus den Publikationen verfügbaren Informationen konnten für den patientenrelevanten Endpunkt PFS Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

In den Ergebnissen der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib über den Brückenkomparator Placebo in fast allen betrachteten Subgruppen. In den übrigen Subgruppen konnte ein tendenzieller, wenn auch nicht signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit dem Brückenkomparator Placebo gezeigt werden.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Endpunkt PFS von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, die über den Brückenkomparator Placebo verglichen wurden. Dieser patientenrelevante Unterschied findet sich sowohl in der Hauptanalyse als auch in den meisten Subgruppenanalysen für PFS. Des Weiteren findet sich ein konsistenter positiver Trend im Endpunkt OS zugunsten von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Hinsichtlich der Verträglichkeit lässt sich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib nachweisen. Damit stehen den positiven Effekten in Bereich der Wirksamkeit keine negativen Ergebnisse aus dem Bereich Verträglichkeit gegenüber.

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.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib dargelegt.

Die SELECT Studie (Lenvatinib vs. Placebo) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS durchgeführt. Patienten und behandelnde Personen waren während der randomisierten Phase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren oder – wie bei den Sicherheitsendpunkten – gemäß Verfahrensordnung berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Behandlungsgruppen). Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in der Extensionsphase weiter und durften dort optional unverblindet mit Lenvatinib behandelt

werden. Da das OS durch dieses Cross-over potentiell verzerrt wurde, wurden die OS-Daten entsprechend adjustiert. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor.

Die DECISION Studie (Sorafenib vs. Placebo) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2018b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IVRS durchgeführt. Patienten und behandelnde Personen waren während der randomisierten Phase verblindet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Patienten des Placeboarms konnten nach Progress in der Randomisierungsphase optional unverblindet mit Sorafenib behandelt werden. Da das OS durch dieses Cross-over potentiell verzerrt wurde, wurden die OS-Daten entsprechend adjustiert. Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der SELECT und der DECISION Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet. Als Brückenkompator wurde Placebo gewählt, da sowohl die SELECT Studie als auch die DECISION Studie Placebo-kontrolliert sind.

Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib oder Sorafenib) auf die Krankheitschwere des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, unter anderem anhand des primären Endpunkts PFS. In der SELECT Studie hatten 23,7 % der Patienten bereits eine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten. Im Unterschied dazu waren VEGF / VEGFR-vorbehandelte Patienten von der Teilnahme an der DECISION Studie ausgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studien zu gewährleisten, wurden beim adjustierten indirekten Vergleich nur die Patienten der SELECT Studie betrachtet, die zuvor noch keine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten haben. Diese Teilpopulation der SELECT Studie und die Population der DECISION Studie sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht. Da einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs zweier hochwertiger RCT, von welchen jeweils einzeln ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte, auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit für die Bewertung herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird in der SELECT Studie als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM verwendet, welches im Studien-SAP präspezifiziert war. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt und betrifft ausschließlich den Endpunkt OS, für den die Adjustierung durchgeführt wurde. Die vorgelegten Analysen dazu auf Basis des Datenschnitts vom 15. Juni 2014 wurden während des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert und sind aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger als die des CSR Datenschnitts vom 15. November 2013. Es fanden sich keine weiteren Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS in der DECISION Studie wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Sorafenib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zu Ungunsten von Sorafenib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde auch in der DECISION Studie das RPSFTM verwendet. Die aktualisierten und adjustierten OS-Daten basieren auf einer Publikation von Brose et al. (Brose 2016). Es fanden sich keine weiteren Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Die Auswertung des OS ist sowohl für die SELECT Studie als auch für die DECISION Studie, abgesehen von der oben beschriebenen Verzerrung durch den Wechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Lenvatinibarm, nicht anfällig für verzerrende Aspekte. Das RPSFTM ist für die Adjustierung geeignet, sodass das Verzerrungspotential der adjustierten Analyse als niedrig einzustufen ist.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS für die SELECT Studie wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.1 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS für die DECISION Studie wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.0 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls

und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Endpunktdimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für den adjustierten indirekten Vergleich vor.

Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit für die SELECT Studie erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und daher nur ergänzend dargestellt wird.

Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit für die DECISION Studie erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und daher nur ergänzend dargestellt wird.

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

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 27. November 2018), einer Recherche in Studienregistern (Stand 28. November 2018) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 01. Dezember 2018) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und dass keine Daten aus abgebrochenen Studien und veröffentlichten Volltexten vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Das sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studien und der erhobenen Endpunkte. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs ist somit hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib geeignet.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib wird basierend auf dem im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Zusatznutzenableitung für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien (BMJV 2010). Dabei wird für

jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib bewertet. Brückenkomparator ist Placebo. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der Hazard Ratios von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand des statistischen Vorteils von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS betrachtet. Wie auch schon in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit werden für die Endpunkte das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten herangezogen.

Mortalität

In der SELECT Studie zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-Vorbehandelten ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Placebo beim Wirksamkeitsendpunkt OS, wenn für das Cross-over adjustiert wurde. In den nicht adjustierten OS-Analysen zeigte sich in allen Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Placebo. In der DECISION Studie zeigte sich sowohl in den adjustierten als auch den nicht adjustierten Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter OS-Vorteil für Sorafenib gegenüber Placebo. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer und klinisch relevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Dabei zeigt sich für die HR ein Trend zugunsten von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im adjustierten indirekten Vergleich. Dabei weist der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem ersten DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 eine HR von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) auf, der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem dritten DECISION Datenschnitt vom 31. Juli 2015 ein HR von 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]). In Bezug auf die nicht für das Cross-over adjustierte Analyse zeigt sich ebenfalls im adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) für den Vergleich mit dem

DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 und 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den DECISION Datenschnitt vom 30. August 2017. Damit zeigte sich über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen Trend zugunsten reiferer Daten aufwies.

Morbidität

Für Lenvatinib konnte gegenüber Placebo ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-vorbehandelten Patienten in allen Analysen gezeigt werden. In der DECISION Studie zeigte sich für Sorafenib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Placebo. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein deutlicher, statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber von Sorafenib mit einer HR von 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]). Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung. Damit zeigte sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben, sodass keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zu Verträglichkeit auf Basis der SELECT und der DECISION Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Sorafenib Nachteile gegenüber Placebo. Diese Nachteile entsprechen den Erwartungen, da die Vergleiche nicht gegen eine aktive Kontrolle, sondern gegen Placebo erfolgten. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keinen relevanten Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich bei der Analyse ein signifikanter, aber nicht bewertungsrelevanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib bei dem Einzel-UE Alopezie (RR=0,33; 95 %-KI [0,12; 0,93]). In den weiteren Einzel-UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-K: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
-------------------------------	--------------------------	--

Mortalität		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.08.2012)	HR: 0,77 [0,20; 2,93]	
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.05.2013)	HR: 0,68 [0,26; 1,75]	
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.07.2015)	HR: 0,61 [0,25; 1,47]	
Morbidität		
PFS (IIR per RECIST)	HR: 0,34 [0,22; 0,52]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
UE*	RR: 0,97 [0,89; 1,05]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	RR: 1,33 [0,92; 1,91]	
SUE	RR: 1,44 [0,91; 2,28]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,78 [0,24; 2,50]	
<p>*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrads enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)</p>		

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich im Themenkomplex Mortalität / Morbidität mit den Endpunkten OS und PFS ein teils numerischer, teils signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die sehr deutlichen Vorteile im Aufhalten der Progression spiegeln sich dabei klar in den numerischen Vorteilen im Gesamtüberleben wider, wobei hier wegen der erhöhten Unsicherheit und Variabilität der Analysen durch das Cross-over nicht die Signifikanz erreicht, aber mit Hazard Ratios von 0,77 bis 0,61 vom frühen zum späten Datenschnitt der DECISION Studie eine klare Tendenz für Überlegenheit aufgezeigt wird. Da hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA bestehen und im OS eine hohe Unsicherheit vorliegt, ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der

Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib.

Für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib und Sorafenib ist insgesamt vergleichbar, vorhersehbar und beherrschbar. Es wurden Vorteile von Lenvatinib beim progressionsfreien Überleben im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens für diese unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte aufgezeigt. Lenvatinib führt gegenüber der ZVT Sorafenib zu bedeutsamen Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Sorafenib somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib liegen gemäß AWG, als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat keine direkt vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird für die Patientenpopulation gemäß AWG ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Die Placebo-Brücke stellt die einzige Möglichkeit dar, innerhalb der Population einen adjustierten indirekten Vergleich ohne Therapieregimewechsel durchzuführen, vorausgesetzt, es ist eine RCT mit der vom G-BA vorgeschlagenen ZVT gegen Placebo verfügbar.

Adjustierter indirekter Vergleich

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur eine geeignete RCT identifiziert werden, die Sorafenib gegen Placebo vergleicht. Die Charakteristika der SELECT und DECISION Studien für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-30 aufgeführt. Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert, kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte von Lenvatinib bzw. Sorafenib auf die Krankheitsschwere des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, unter anderem anhand des primären Endpunkts PFS. Dabei schließen sie beide nur Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom ein.

Um eine adäquate Homogenität zwischen der SELECT und DECISION Studie sicherzustellen schließt die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs herangezogene Studienpopulation aus der SELECT Studie Patienten mit einer vorheriger VEGF / VEGFR Therapie aus. Somit wird für den adjustierten indirekten Vergleich nur eine Teilpopulation der SELECT Studie dargestellt. Die Studien sind dementsprechend in Bezug auf die Patientencharakteristika vergleichbar.

Die Studien sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib zu treffen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-71: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
SELECT	ja (Eisai 2014)	ja	ja (Schlumberger 2015)

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

		Clinicaltrials.gov NCT01321554 (ClinicalTrials.gov 2015) EU-CTR 2010-023783-41 (EU-CTR 2011) WHO ICTRP NCT01321554 (ICTRP 2018b) Pharm Net Bund 2010-023783-41 (PharmNet.Bund 2018b)	
DECISION	nein	ja Clinicaltrials.gov NCT00984282 (ClinicalTrials.gov 2009) EU-CTR 2009-012007-25 (EU-CTR 2018) WHO ICTRP NCT00984282 (ICTRP 2018a) Pharm Net Bund 2009-012007-25 (PharmNet.Bund 2018a)	ja (Brose 2014; Brose 2016; Worden 2015)

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. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib"*. Verfügbar unter:

https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf, abgerufen am: 08.12.2017.

2. Bayer Vital GmbH (Bayer) 2018. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand Juni 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 13.12.2018.
3. Berg P., Book K., Dinkel A. et al. 2011. *Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen*. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie 61 (1), S. 32–37.
4. Brose M., Jarzab B., Elisei R. et al. 2016. *Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses*. Annals of Oncology 27 (Supplement 6), S. 953PD-953PD.
5. Brose M. S., Nutting C. M., Jarzab B. et al. 2014. *Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet 384 (9940), S. 319–328.
6. Brose M. S., Nutting C. M., Sherman S. I. et al. 2011. *Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer*. BMC Cancer 11 (11 Aug.), S. 349–355.
7. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2011. *Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>, abgerufen am: 06.12.2018.
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2010. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV)* AM-NutzenV.
10. ClinicalTrials.gov 2009. *Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT00984282*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00984282?term=NCT00984282&rank=1>, abgerufen am: 06.12.2018.
11. ClinicalTrials.gov 2015. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: NCT01321554*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=A+Multicenter%2C+Randomized>

%2C+Double-Blind%2C+Placebo-
Controlled%2C+Phase+3+Trial+of+Lenvatinib+%28E7080%29+in+131I-
Refractory+Differentiated+Thyroid+Cancer&rank=1, abgerufen am: 06.12.2018.

12. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) 2012. *Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen: Version vom 09. November 2012*. AWMF-Register Nr. 088/002. Verfügbar unter: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, abgerufen am: 15.08.2018.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2013. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2, S. 1–123.
14. Eisai Europe Ltd (Eisai) 2018a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 22.01.2019.
15. Eisai GmbH (Eisai) 2019. *Anlage I*. Data on file.
16. Eisai Inc. (Eisai) 2014. *Clinical Study Report. E7080-G000-303. The 'SELECT' Trial. Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Data on file.
17. Eisai Inc. (Eisai) 2015. *Post-Hoc Analysen*. Data on file.
18. Eisai Inc. (Eisai) 2018b. *Post-Hoc Analysen*. Data on file.
19. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer 45 (2), S. 228–247.
20. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2011. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E7080-G000-303>, abgerufen am: 06.12.2018.
21. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2018. *A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012007-25/results>, abgerufen am: 06.12.2018.
22. European Commission (EC) 2013a. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.04.2013 über die Ausweisung des Arzneimittels "Lenvatinib" als Arzneimittel für*

- seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130426125870/dec_125870_de.pdf, abgerufen am: 10.08.2018.
23. European Commission (EC) 2013b. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.04.2013 über die Ausweisung des Arzneimittels "Lenvatinib" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130426125872/dec_125872_de.pdf, abgerufen am: 10.08.2018.
24. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95/Rev.4*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, abgerufen am: 06.09.2018.
25. European Medicines Agency (EMA) 2015a. *Assessment report - Lenvima: International non-proprietary name: lenvatinib*. Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 06.12.2018.
26. European Medicines Agency (EMA) 2015b. *Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report*. Data on file.
27. Food and Drug Administration (FDA) 2007. *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 08.12.2017.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.08.2018.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-204*. Data on file.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 und zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerFO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf, abgerufen am: 20.12.2018.
31. Herschbach P., Dankert A., Duran-Atzinger G. et al. 2001. *Diagnostik von Progredienzangst – Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen*

- Erkrankungen in der Rehabilitation*. Verfügbar unter: <http://forschung.deutscherentenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D>, abgerufen am: 11.12.2018.
32. Herschbach P. und Dinkel A. 2014. *Fear of progression*. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer 197 (1), S. 11–29.
33. Hesse M., Heydweiller K., Mücke M. et al. 2016. *Angst bei fortschreitenden Erkrankungen*. Dtsch med Wochenschr 17 (141), S. 1229–1234.
34. Higgins J. P. T. und Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>, abgerufen am: 09.10.2018.
35. Higgins J. P. T., Thompson S. G., Deeks J. J. et al. 2003. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. BMJ 327 (7414), S. 557–560.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Stand 21.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 10.10.2018.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 06.09.2018.
38. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018a. *A Double-Blind Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005542>, abgerufen am: 06.12.2018.
39. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2018b. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005522>, abgerufen am: 08.11.2018.
40. Mann K. 2002. *Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome*. Internist 43 (2), S. 174–185.
41. Mehnert A., Herschbach P., Berg P. et al. 2006. *Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen - Validierung der Kurzform des Progredienzfragebogens PA-F-KF*. Z Psychosom Med Psychother 52 (3), S. 274–288.

42. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2010. *CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *BMJ* 340 (c869), S. 1-28.
43. PharmNet.Bund 2018a. *A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: EudraCT number: 2009-012007-25*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, abgerufen am: 06.12.2018.
44. PharmNet.Bund 2018b. *A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in I31I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer: EudraCT number: 2010-023783-41*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de>, abgerufen am: 08.11.2018.
45. Reiners C., Stuschke M., Dralle H. et al. 2006. *Kapitel 83: Schilddrüsenkarzinom, S. 3421-3466: in: Schmoll, Hans-Joachim; Höffken, Klaus; Possinger, Kurt (Hrsg.), Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Berlin*.
46. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=671023E83ECFA479E20B4F811FD85AE4.1_cid290?__blob=publicationFile, abgerufen am: 28.08.2018.
47. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. J. et al. 2015. *Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*. *The New England Journal of Medicine* 372 (7), S. 621–630.
48. Schubert-Fritschle G., Assmann G., Nathrat W. et al. 2013. *Kapitel: Maligne Tumoren der Schilddrüse, S. 1-72: in: Tumorzentrum München (Hrsg.), Endokrine Tumoren, 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg*.
49. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (8), S. 834-840.
50. SCO:SSiS 2018. *Post-Hoc Analysen*. Data on file.
51. Shah J. P. 2015. *Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis*. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 13 (4 Suppl 4), S. 3–6.
52. Wong S. S. L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE**. *J Med Libr Assoc* 94 (1), S. 41–47.

53. Worden F., Fassnacht M., Shi Y. et al. 2015. *Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer*. *Endocrine-related cancer* 22 (6), S. 877–887.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-72 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1974 bis Woche 48 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	exp differentiated thyroid carcinoma/	16534
2	exp follicular thyroid carcinoma/	45
3	exp papillary thyroid carcinoma/	10094
4	exp Hurthle cell carcinoma/ or exp thyroid parafollicular cell/	1832
5	(PTC or FTC or DTC).af.	24234
6	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) adj3 (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)).af.	25504
7	exp radioactive iodine/	17585
8	radioiodine.af.	10217
9	radioiodine-refractory.af.	265
10	radioactive iodine-refractory.af.	176
11	RAI.af.	15707
12	exp iodine 131/	17970
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	84686
Intervention		
14	exp lenvatinib/	1258
15	Lenvatinib*.af.	1297
16	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	267
17	(er 203492-00 or er203492-00).af.	1
18	(Lenvatinib mesylat* or Lenvatinib mesilat*).af.	25
19	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	4
20	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
21	"Lenvima*".af.	85
22	"Kispilyx*".af.	3

23	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1347
Indikation		
24	(locally advanc* or progressiv* or metastatic*).af.	778045
Studiendesign		
25	placebo.af.	422324
26	"random*".tw.	1352742
27	"double-blind*".tw.	192687
28	25 or 26 or 27	1596526
Finale Verknüpfung		
29	13 and 23 and 24 and 28	73
Limitierungen		
30	limit 29 to (human and (english or german))	71
31	remove duplicates from 30	69

Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1946 bis November 26, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	exp Thyroid Neoplasms/	48902
2	(PTC or FTC or DTC).af.	15438
3	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) and (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)).af.	18239
4	exp Iodine Radioisotopes/	49135
5	radioactive iodine.af.	5079
6	radioiodine.af.	8263
7	radioiodine-refractory.af.	150
8	radioactive iodine-refractory.af.	89
9	RAI.af.	12532
10	iodine 131.af.	3016
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	119459
Intervention		
12	Lenvatinib*.af.	357
13	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	56
14	(er 203492-00 or er203492-00).af.	1
15	(Lenvatinib mesylat* or Lenvatinib mesilat*).af.	5
16	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	1
17	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
18	"Lenvima*".af.	12
19	"Kisplyx*".af.	0
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	367
Indikation		
21	(locally advanc* or progressiv* or metastatic*).af.	540522

Studiendesign		
22	placebo.af.	213339
23	"random*".tw.	1012535
24	"double-blind*".tw.	141140
25	22 or 23 or 24	1114030
Finale Verknüpfung		
26	11 and 20 and 21 and 25	19
Limitierungen		
27	limit 26 to (human and (english or german))	11
28	remove duplicates from 27	11

Tabelle 4-74 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1991 bis Oktober 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	exp Thyroid Neoplasms/	533
2	(PTC or FTC or DTC).af.	1323
3	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or h*rthle cell* or h*rthle-cell*) and (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)).af.	539
4	exp Iodine Radioisotopes/	731
5	radioactive iodine.af.	315
6	radioiodine.af.	375
7	radioiodine-refractory.af.	44
8	radioactive iodine-refractory.af.	30
9	RAI.af.	733
10	iodine 131.af.	263
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	3390
Intervention		
12	Lenvatinib*.af.	141
13	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	36
14	(er 203492-00 or er203492-00).af.	0
15	(Lenvatinib mesylat* or Lenvatinib mesilat*).af.	1
16	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
17	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
18	"Lenvima*".af.	2
19	"Kisplyx*".af.	0
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	141
Indikation		
21	(locally advanc* or progressiv* or metastatic*).af.	37965
Finale Verknüpfung		
22	11 and 20 and 21	28

Tabelle 4-75 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	2005 bis November 21, 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	(PTC or FTC or DTC).af.	54
2	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or hurthle cell*) and (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)).af.	16
3	radioactive iodine.af.	20
4	radioiodine.af.	23
5	radioiodine-refractory.af.	1
6	radioactive iodine-refractory.af.	0
7	RAI.af.	154
8	iodine 131.af.	16
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	239
Intervention		
10	Lenvatinib.af.	0
11	(E7080 or E-7080 or E 7080).af.	0
12	(er 203492-00 or er203492-00).af.	0
13	(Lenvatinib mesylat* or Lenvatinib mesilat*).af.	0
14	"4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide".af.	0
15	"4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide".af.	0
16	"Lenvima*".af.	0
17	"Kisplyx*".af.	0
18	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	0
Indikation		
19	(locally advanc* or progressiv* or metastatic*).af.	2454
Finale Verknüpfung		
20	9 and 18 and 19	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1974 bis Woche 48 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	exp differentiated thyroid carcinoma/	16534
2	exp follicular thyroid carcinoma/	45
3	exp papillary thyroid carcinoma/	10094
4	exp Hurthle cell carcinoma/	6
5	(PTC or FTC or DTC).mp.	23377
6	((differentiated thyroid or follicular thyroid or papillary thyroid or hurthle cell) and (carcinoma* or neoplas* or cancer* or tumour* or tumor*)).mp.	26450
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	43402
Studiendesign		
8	placebo.mp.	421554
9	random*.tw.	1352742
10	double-blind*.tw.	192687
11	8 or 9 or 10	1595922
Intervention		
12	exp Sorafenib/	25289
13	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).mp.	26097
14	12 or 13	26097
Finale Verknüpfung		
15	7 and 11 and 14	202
Limitierungen		
16	remove duplicates from 15	200

Tabelle 4-77 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily, and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1946 bis November 26, 2018	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	differentiated thyroid carcinoma.af.	2939
2	follicular thyroid carcinoma.af.	1150
3	papillary thyroid carcinoma.af.	6356
4	Hurthle cell carcinoma.af.	362
5	(PTC or FTC or DTC).mp.	15094
6	((differentiated thyroid or follicular thyroid or papillary thyroid or hurthle cell) and (carcinoma* or neoplas* or cancer* or tumour* or tumor*)).mp.	18159
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	26376
Studiendesign		
8	placebo.mp.	199843
9	random*.tw.	1012577
10	double-blind*.tw.	141145
11	8 or 9 or 10	1102582
Intervention		
12	Sorafenib.af.	7413
13	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).mp.	7451
14	12 or 13	7452
Finale Verknüpfung		
15	7 and 11 and 14	32
Limitierungen		
16	remove duplicates from 15	32

Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	1991 bis Oktober 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Population		
1	differentiated thyroid carcinoma.af.	115
2	follicular thyroid carcinoma.af.	8
3	papillary thyroid carcinoma.af.	96
4	Hurthle cell carcinoma.af.	3
5	(PTC or FTC or DTC).mp.	1291
6	((differentiated thyroid or follicular thyroid or papillary thyroid or hurthle cell) and (carcinoma* or neoplas* or cancer* or tumour* or tumor*)).mp.	538
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1587
Intervention		
8	Sorafenib.af.	1178
9	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).mp.	1187
10	8 or 9	1187
Finale Verknüpfung		
11	7 and 10	47

Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Database of Systematic Reviews (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27. November 2018	
Zeitsegment	2005 bis November 21, 2018	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Populationen		
1	differentiated thyroid carcinoma.af.	8
2	follicular thyroid carcinoma.af.	3
3	papillary thyroid carcinoma.af.	6
4	Hurthle cell carcinoma.af.	0
5	(PTC or FTC or DTC).mp.	32
6	((differentiated thyroid or follicular thyroid or papillary thyroid or hurthle cell) and (carcinoma* or neoplas* or cancer* or tumour* or tumor*)).mp.	11
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	42
Intervention		
8	Sorafenib.af.	27
9	(Sorafenib or Nexavar or BAY 43-9006 or BAY439006 or BAY43-9006 or BAY 439006).mp.	18
10	8 or 9	27
Finale Verknüpfung		
11	7 and 10	1

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-80 (Anhang): Studienregisterrecherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	“Lenvatinib” OR E7080 OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvatinib mesilat" OR “Lenvima” OR “Kispplx”
Treffer	87

Tabelle 4-81 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	Lenvatinib OR E7080 OR E 7080 OR E-7080 OR lenvatinib mesilat OR Lenvima OR Kispplx
Treffer	130

Tabelle 4-82 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	"Lenvatinib mesylate" OR "Lenvatinib" OR "E7080" OR "E-7080" OR "E 7080" OR "lenvatinib mesilat" OR "Lenvima" OR "Kispilyx"
Treffer	21

Tabelle 4-83 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	Lenvatinib? [Textfelder] OR E7080? [Textfelder] OR E-7080? [Textfelder] OR E 7080? [Textfelder] OR lenvatinib mesilat? [Textfelder] OR Lenvima [Textfelder] OR Kispilyx [Textfelder]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-84 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	Sorafenib AND thyroid OR Nexavar AND thyroid OR BAY?43?9006 AND thyroid
Treffer	23

Tabelle 4-85 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche)

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	Sorafenib and thyroid or Nexavar and thyroid or BAY?43?9006 and thyroid
Treffer	25

Tabelle 4-86 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie	(Sorafenib OR Nexavar OR BAY439006 OR BAY43-9006) AND thyroid
Treffer	12

Tabelle 4-87 (Anhang): Studienregisterrecherche in PharmNetBund (für indirekte Vergleiche)

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.11.2018
Suchstrategie (1)	?Sorafenib? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Product name/code] ODER ?BAY?43?9006? [Active substance] ODER ?BAY?43?9006? [Product name/code] UND ?thyroid? [Textfelder]
Treffer	4
Suchstrategie (2)	?Sorafenib? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Product name/code] ODER ?BAY?43?9006? [Active substance] ODER ?BAY?43?9006? [Product name/code] UND ?thyroid? [Medical condition]
Treffer	2
Suchstrategie (3)	?Sorafenib? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Active substance] ODER ?Nexavar? [Product name/code] ODER ?BAY?43?9006? [Active substance] ODER ?BAY?43?9006? [Product name/code] UND ?thyroid? [Therapeutic area]
Treffer	0
Treffer (1-3) nach Ausschluss der Duplikate	4

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-88 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Nair A. et al. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2015, 21 (23): 5205-5208.	Keine Volltextpublikation
2	Stjepanovic N. et al. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: Specific role of lenvatinib. <i>New England journal of medicine</i> . 2015, 372 (7): 621-630.	Keine Volltextpublikation
3	Yeung K.T. et al. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2015, 21 (24): 5420-5426.	Keine Volltextpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-89 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Dokumente bei der bibliografischen Literaturrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Tosylate With or Without Everolimus in Treating Patients With Advanced, Radioactive Iodine Refractory Hurthle Cell Thyroid Cancer. 2018 https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143726	Keine Volltextpublikation
2	Shen C.-T. et al. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A meta-analysis. <i>Endocrine-Related Cancer</i> . 2014, 21 (2): 253-261.	Kein RCT
3	Ye X. et al. Relationship between toxicities and clinical benefits of newly approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: a meta-analysis of literature. <i>Journal of cancer research and therapeutics</i> . 2015, 11 (Supplement 6): 185-190.	Kein RCT

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-90 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien bei der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
1	Clinicaltrials.gov. A Phase I/Ib, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients With Solid Tumors and in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced and/or Metastatic Melanoma. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121680	A1
2	Clinicaltrials.gov. An Open Label Phase I Dose Escalation Study Of E7080. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121719	A5
3	Clinicaltrials.gov. An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080 Administered to Patients With Solid Tumors. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280397	A5
4	Clinicaltrials.gov. Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology. 2014 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784303	A5
5	Clinicaltrials.gov. E7080 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832819	A1
6	Clinicaltrials.gov. Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946153	A1
7	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111461	A1
8	Clinicaltrials.gov. E7080 in Combination With Carboplatin + Gemcitabine Versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133756	A1
9	Clinicaltrials.gov. E7080 (Lenvatinib) in Combination With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients With Stage IV Melanoma. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133977	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
10	Clinicaltrials.gov. A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733	A1
11	Clinicaltrials.gov. An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Study of Lenvatinib in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136967	A1
12	Clinicaltrials.gov. A Study in Subjects With Recurrent Malignant Glioma. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137604	A1
13	Clinicaltrials.gov. E7080 Food Effect Study in Healthy Subjects. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240408	A1
14	Clinicaltrials.gov. A Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01268293	A1
15	Clinicaltrials.gov. E7050 in Combination With E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors (Dose Escalation) and in Subjects With Recurrent Glioblastoma or Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma After Prior Systemic Therapy (Expansion Cohort and Phase 2). 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433991	A1
16	Clinicaltrials.gov. A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of E7080 on the QTc Interval. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525394	A1
17	Clinicaltrials.gov. A Study Comparing the Combination of the Best Supportive Care Plus E7080 Versus Best Supportive Care Alone, in Patients With Advanced Lung Cancer or Lung Cancer That Has Spread, Who Have Been Previously Treated, Unsuccessfully, With at Least 2 Different Treatments. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529112	A1
18	Clinicaltrials.gov. A Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728623	A2
19	Clinicaltrials.gov. A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-line Treatment of Participants With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761266	A1
20	Clinicaltrials.gov. Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877083	A1
21	Clinicaltrials.gov. A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198170	A1
22	Clinicaltrials.gov. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild,	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
	Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199379	
23	Clinicaltrials.gov. A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24 mg E7080 to Healthy Volunteers. 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199392	A1
24	Clinicaltrials.gov. An Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211222	A4
25	Clinicaltrials.gov. A Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 in Subjects With Mild (10 mg), Moderate (10 mg), and Severe Hepatic Impairment (5 mg) and Normal Hepatic Function (10 mg). 2015 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421042	A1
26	Clinicaltrials.gov. Post-marketing Surveillance of Lenvatinib Mesylate (Lenvima Capsule) in Patients With Unresectable Thyroid Cancer (Study LEN01T). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430714	A1
27	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies and Young Adults With Osteosarcoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432274	A1
28	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454478	A1
29	Clinicaltrials.gov. Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096	A1
30	Clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Lenvatinib Combined With Letrozole in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562118	A1
31	Clinicaltrials.gov. A Study to Determine the Metabolism and Elimination of ¹⁴ C-E7080 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas, Who Are Unsuitable For, or Have Failed, Existing Therapies.. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578316	A1
32	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib (E7080) in Unresectable Biliary Tract Cancer Who Failed Gemcitabine-based Combination Chemotherapy. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579616	A1
33	Clinicaltrials.gov. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) and Body Composition. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356	A5
34	Clinicaltrials.gov. Eribulin and Lenvatinib in Advanced Solid Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640508	A1
35	Clinicaltrials.gov. A Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657369	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
36	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib Efficacy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678780	A1
37	Clinicaltrials.gov. Phase 1 Study to Determine the Effect of Lenvatinib (E7080) on the Pharmacokinetics of Midazolam in Subjects With Advanced Solid Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686164	A1
38	Clinicaltrials.gov. A Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702388	A9
39	Clinicaltrials.gov. Bioequivalence Study to Evaluate the Impact of Varying Crystalline Polymorph Forms for the Commercial Oral Capsule Formulation of 10-mg Lenvatinib in Healthy Volunteers. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723630	A1
40	Clinicaltrials.gov. Phase II Study Assessing the Efficacy and Safety of Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726503	A1
41	Clinicaltrials.gov. Post-Marketing Surveillance of Lenvima in Korean Patients. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764554	A5
42	Clinicaltrials.gov. Testing Lenvatinib in Patients With Adenoid Cystic Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780310	A1
43	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Weekly Paclitaxel for Patients With Recurrent Endometrial or Ovarian Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788708	A1
44	Clinicaltrials.gov. Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Palatability of a Lenvatinib Suspension Compared to the Capsule Formulation in Adult Healthy Volunteers. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792829	A1
45	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861	A1
46	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib in Patients With Advanced Cancer and Aberrations in FGF/FGFR Signaling. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846766	A1
47	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib in Recurrent and/or Metastatic Adenoid Cystic Carcinomas of the Salivary Glands: ACC-LEN14. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860936	A1
48	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Capecitabine in Patients With Advanced Malignancies. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915172	A1
49	Clinicaltrials.gov. A Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC)	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
	Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915783	
50	Clinicaltrials.gov. Capecitabine and Lenvatinib With External Radiation in Rectal Adenocarcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935309	A1
51	Clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of E7080/Lenvatinib in Chinese Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953743	A1
52	Clinicaltrials.gov. A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966093	A9
53	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Pembrolizumab in DTC. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973997	A5
54	Clinicaltrials.gov. Phase 0 Study in Healthy, Hepatic and Renal Impaired Subjects to Obtain Plasma for Lenvatinib Protein Binding. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998775	A1
55	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib in Second Line Endometrial Carcinoma. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005015	A1
56	Clinicaltrials.gov. Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	A1
57	Clinicaltrials.gov. A Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Hepatocellular Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006926	A1
58	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib in Treating Patients With Metastatic or Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma That Cannot Be Removed by Surgery. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008369	A1
59	Clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of E7080/Lenvatinib in Chinese Subjects With Solid Tumor. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009292	A1
60	Clinicaltrials.gov. Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048877	A2
61	Clinicaltrials.gov. UPCC 36315 A Phase II Study Of Everolimus (RAD001) And Lenvatinib (E7080) In Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed on Lenvatinib Alone. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139747	A5
62	Clinicaltrials.gov. Phase II Study of Single Agent Lenvatinib. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168074	A1
63	Clinicaltrials.gov. Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Participants With Renal Cell Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173560	A1
64	Clinicaltrials.gov. Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245151	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
65	Clinicaltrials.gov. A Phase II a Study of Lenvatinib, a Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Combined With Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) for the Treatment of Metastatic Gastroesophageal Cancer Patients Who Have Progressed on First or Subsequent Line Therapies. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321630	A1
66	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Everolimus in Renal Cell Carcinoma (RCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324373	A1
67	Clinicaltrials.gov. Evaluation of Reporting of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Associated Cardiovascular Adverse reaction. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413176	A1
68	Clinicaltrials.gov. A Study of Lenvatinib Plus Nivolumab in Participants With Hepatocellular Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418922	A1
69	Clinicaltrials.gov. Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572	A1
70	Clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Treatment of Physician Choice (TPC) Following First-Line Treatment of Lenvatinib in Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433703	A1
71	Clinicaltrials.gov. Study to Assess the Long-term Safety of Lenvatinib Monotherapy, a Lenvatinib Combination Regimen, or a Comparator Treatment Arm to Cancer Patients in Eisai Sponsored Lenvatinib Trials. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477175	A1
72	Clinicaltrials.gov. Phase 1b of ASLAN001 (Varlitinib) in Patients With Advanced/ Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499626	A1
73	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Iodine Therapy in Treating Patients With Radioactive Iodine-Sensitive Differentiated Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506048	A1
74	Clinicaltrials.gov. A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981	A1
75	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449	A1
76	Clinicaltrials.gov. Testing Lenvatinib and Cetuximab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524326	A1
77	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Eribulin in Advanced Soft Tissue Sarcoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526679	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
78	Clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Brazil. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533361	A4
79	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Participants With Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573960	A5
80	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib and Pembrolizumab Simultaneous Combination Study. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609359	A1
81	Clinicaltrials.gov. Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120	A9
82	Clinicaltrials.gov. A Post-marketing Observational Study on Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in Participants With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03663114	A1
83	Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib as First-line Therapy in Participants With Advanced Hepatocellular Carcinoma (MK-7902-002/LEAP-002). 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713593	A1
84	Clinicaltrials.gov. Study of the Efficacy of Lenvatinib Combined With Denosumab in the Treatment of Patients With Predominant Bone Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732495	A9
85	Clinicaltrials.gov. Lenvatinib Plus PD-L1 Antibody Versus Lenvatinib Alone for Advanced HCC. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744247	A1
86	Clinicaltrials.gov. Phase II of Lenvatinib Plus PD-L1 Antibody Versus Lenvatinib Alone for Advanced HCC. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746249	A1
87	EU CTR. 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. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12	A5
88	EU CTR. An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24	A1
89	EU CTR. An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41	A1
90	EU CTR. An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
	metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	
91	EU CTR. An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14	A1
92	EU CTR. A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41	A9
93	EU CTR. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10	A1
94	EU CTR. This is an Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Trial of Lenvatinib for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (ATC). 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001929-17	A1
95	EU CTR. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A1
96	EU CTR. An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000461-23	A1
97	EU CTR. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14	A1
98	EU CTR. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A1
99	EU CTR. A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67	A1
100	PharmNet.Bund. Enhancing Radioiodine Incorporation into Radio Iodine Refractory Thyroid Cancers with MAPK Inhibition: A single center pilot study. 0000 WWW.PHARMNET-BUND.DE	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
101	WHO ICTRP. A clinical study in management of Cerebral Palsy with Shashtika Shali Pinda Sweda and Yoga Basti. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/07/007080	A1
102	WHO ICTRP. Post Marketing Phase IV study to assess the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Subjects with Thyroid Cancer. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/012994	A5
103	WHO ICTRP. A phase 2 study of E7080 in subjects with advanced thyroid cancer. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122009	A1
104	WHO ICTRP. An Open-Label, Expanded Access Program With Lenvatinib for the First Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173761	A1
105	WHO ICTRP. A phase II trial of lenvatinib in patients with metastatic colorectal cancer after standard chemotherapy. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00261	A1
106	WHO ICTRP. LEOPARD trial. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180019	A1
107	WHO ICTRP. Analysis of therapeutic response onset time in thyroid cancer patients treated by lenvatinib. 2016 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019484	A5
108	WHO ICTRP. Phase II study assessing the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). 2016 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020773	A1
109	WHO ICTRP. A phase I study of lenvatinib for unresectable adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. 2017 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021080	A1
110	WHO ICTRP. Phase II study assessing the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. 2016 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021512	A1
111	WHO ICTRP. A prospective study of efficacy and safety of lenvatinib in patients with RAI-refractory differentiated thyroid cancer patients. 2016 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021757	A5
112	WHO ICTRP. Cohort Study to Explore the Therapeutic Effect of Lenvatinib on Differentiated Thyroid Cancer. 2017 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022243	A5
113	WHO ICTRP. Evaluation of early prediction using 18F-FDG PET/CT for patients with Iodine-131 refractory differentiated thyroid carcinoma treated with lenvatinib. 2016 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022592	A2
114	WHO ICTRP. A phase II trial of lenvatinib in patients with metastatic colorectal cancer after standard chemotherapy. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023446	A1
115	WHO ICTRP. Phase II trial of Lenvatinib in patients with metastatic or... 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026777	A1
116	WHO ICTRP. Combination of molecularly-targeted therapy with stereotactic body radiotherapy in hepatocellular carcinoma with major	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
	vascular invasion. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030718	
117	WHO ICTRP. Retrospective study for Lenvatinib for unresectable thyroid cancers. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030969	A1
118	WHO ICTRP. Phase II study exploring reduction method of Lenvatinib for the patients with advanced hepatocellular carcinoma. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032400	A1
119	WHO ICTRP. Portal hemodynamic effects of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033023	A1
120	WHO ICTRP. Efficacy and safety of vitamin K + lenvatinib combination treatment against hepatocellular carcinoma:a randomised,open label,phase 2 trial. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033027	A1
121	WHO ICTRP. Impact of gene polymorphism on the pharmacokinetics and the clinical response in patients with hepatocellular carcinoma using lenvatinib. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033300	A1
122	WHO ICTRP. Impact of sarcopenia in lenvatinib treatment for hepatocellular carcinoma; A prospective observational study. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033757	A1
123	WHO ICTRP. Pharmacokinetic study of lenvatinib suspension by a simple suspension method in thyroid cancer patients. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034349	A1
124	WHO ICTRP. Sorafenib in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cancer in at Least the Second Remission. 2017 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522301	A1
125	WHO ICTRP. O6-Benzylguanine and Topical Carmustine in Treating Patients With Early-Stage IA-IIA Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961220	A1
126	WHO ICTRP. Lenvatinib Mesylate and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Cancer. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03413397	A1
*Studien, die mehr als in einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-91 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien bei der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund (für indirekte Vergleiche)

Nr.	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
1	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Locally Advanced, Metastatic, or Locally Recurrent Thyroid Cancer. 2014 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095693	A5
2	Clinicaltrials.gov. Sorafenib in Treating Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126568	A1
3	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390325	A1
4	Clinicaltrials.gov. Sorafenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. 2014 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436579	A1
5	Clinicaltrials.gov. Phase II Trial of Sorafenib (Nexavar) in Patients With Advanced Thyroid Cancer. 2014 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00654238	A5
6	Clinicaltrials.gov. Sorafenib as Adjuvant to Radioiodine Therapy in Non-Medullary Thyroid Carcinoma. 2009 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887107	A5
7	Clinicaltrials.gov. RAD001 for Patients With Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936858	A5
8	Clinicaltrials.gov. Combination of Temsirolimus and Sorafenib in the Treatment of Radioactive Iodine Refractory Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025453	A2
9	Clinicaltrials.gov. Evaluating the Combination of Everolimus and Sorafenib in the Treatment of Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141309	A2
10	Clinicaltrials.gov. Study of Everolimus and Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer Who Progressed on Sorafenib Alone. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263951	A5
11	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502410	A1
12	Clinicaltrials.gov. Impact of BRAFV600E Intratumor Heterogeneity in Thyroid Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors. 2012 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700699	A2
13	Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Sorafenib to Treat Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. 2013 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736878	A1
14	Clinicaltrials.gov. Sorafenib for Hepatopulmonary Syndrome. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021929	A1

Nr.	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
15	Clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer: a Phase II Clinical Study. 2016 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084732	A5
16	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Phase II Study for Japanese Anaplastic or Medullary Thyroid Carcinoma Patients. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114658	A1
17	Clinicaltrials.gov. Sorafenib Tosylate With or Without Everolimus in Treating Patients With Advanced, Radioactive Iodine Refractory Hurthle Cell Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143726	A8
18	Clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional, Post-authorization Safety Study That Includes All Patients Diagnosed as Unresectable Differentiated Thyroid Carcinoma and Treated With Sorafenib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185560	A5
19	Clinicaltrials.gov. An Observational Study in Differentiated Thyroid Cancer Which is Radioactive Iodine (RAI) Refractory to Assess the Use of Multikinase Inhibitors. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303444	A5
20	Clinicaltrials.gov. Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2017 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048877	A2
21	Clinicaltrials.gov. Nexavar for Neoadjuvant Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565536	A1
22	Clinicaltrials.gov. Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer. 2018 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120	A9
23	EU CTR. A Pilot Study in Metastatic Advanced Thyroid Cancer Evaluating the Safety and Efficacy of Sorafenib. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006615-80	A5
24	EU CTR. A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000062-20	A1
25	EU CTR. Sorafenib as adjuvant to radioiodine therapy in non-medullary thyroid carcinoma. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002365-13	A5
26	EU CTR. 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... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12	A2
27	EU CTR. A Phase 2, Open-label, Proof-of-concept Study to Assess the Ability to Detect Tumours and Angiogenesis via the Expression of avb3 Integrin Receptors by [18F]AH111585 PET Imaging. 0000	A1

Nr.	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005219-16	
28	EU CTR. Medical optimization of TORisel (MoTOR): MULTICENTER, PHASE II EVALUATION OF TORISEL AS II-LINE TREATMENT FOR METASTATIC RCC PATIENTS PROGRESSING AFTER CYTOKINE THERAPY, TYROSINE KINASE, OR ANGIOGE... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006798-33	A1
29	EU CTR. A Rollover Protocol to allow continued access to Tivozanib Hydrochloride (AV-951) for subjects enrolled in other Tivozanib Hydrochloride Protocols. 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013407-66	A8
30	EU CTR. A phase II study to investigate the efficacy of RAD001 (Afinitor(r), everolimus) in patients with irresectable recurrent or metastatic differentiated, undifferentiated (anaplastic) and medullary thyr... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016669-27	A2
31	EU CTR. Efficacy of a selective MEK (trametinib) and BRAFV600E (dabrafenib) inhibitors associated with radioactive iodine (RAI) for the treatment of refractory metastatic differentiated thyroid cancer with... 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000742-21	A2
32	EU CTR. Observational study of the effects of probenecid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sorafenib (PROSORA-study). 0000 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002470-40	A4
33	PharmNet.Bund. AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENALCELL CANCER: AXIS TRIAL. 0000 WWW.PHARMNET-BUND.DE	A1
34	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced Renal Cell Carcinoma. 0000 WWW.PHARMNET-BUND.DE	A1
35	WHO ICTRP. The study evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer not amendable to radioactive iodine therapy and other alternative treatment. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017777	A5
36	WHO ICTRP. The influence of probenecid on the metabolism of sorafenib. 2018 http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6967	A4
*Studien, die mehr als in einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten 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 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SELECT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit von Lenvatinib gegenüber Placebo im Hinblick auf das PFS von Patienten mit ¹³¹ Iod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und unabhängig radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, 2:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (8. Juni 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen eines Einschlusskriteriums: Studienteilnahme schließt eine mögliche kurative Operation aus. <p>Änderung 2 (7. Juli 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> Falls regional erforderlich, wird die informierte schriftliche Einwilligung vor der Durchführung von jeglichen Behandlungen im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum eingeholt. Aufnahme einer explorativen Zielgröße zur Bewertung der Effektivität und des Verträglichkeitsprofils im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum. Festlegung, dass Patienten, die am OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum teilnehmen, Einschlusskriterien 9 bis 20 und Ausschlusskriterien 5 bis 16 erfüllen müssen. Falls regional erforderlich, wird die Arzneimittelverteilung dem Leiter der medizinischen Abteilung oder einem vorher ausgewählten Apotheker übertragen. Wurde die Dosis des Studienmedikamentes einmal reduziert, kann sie später nicht mehr erhöht werden. Die Dokumentation der Krankheitsprogression im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum erfolgt durch den Versuchsleiter und es wird keine unabhängige Bestätigung der Krankheitsprogression durchgeführt. Konkretisierung, dass eine neue Baseline Beurteilung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorstatus vor dem Start des Open-Label Lenvatinib Behandlungszeitraums stattfinden muss.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des Zeitpunktes der Erhebung der Überlebensdaten. • Präzisierung der Blutdruckmessung und dessen Beurteilung. • Unterteilung der Biomarker und Pharmokogenomik Bewertung und der geplanten Analysen. • Abklärung des Blutprobengebrauchs. • Ergänzung zusätzlicher OOL Lenvatinib Analysen. • Präzisierung, dass die Verträglichkeits- und Effektivitätsdaten der Patienten, die Lenvatinib während des OOL Behandlungszeitraums erhalten, separat analysiert werden und nicht in die Analyse der verblindeten Studienphase einbezogen werden. <p>Änderung 3 (10. April 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienname ‚SELECT‘ wird hinzugefügt und der Name für E7080 (Lenvatinib) genehmigt. • Dauer der Prä-Randomisierungsphase verlängert von 21 auf 28 Tage. • Patienten, die am OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum teilnehmen, müssen Einschlusskriterien 6 bis 20 und Ausschlusskriterien 4 bis 16 erfüllen. Einschlusskriterien 6, 7 und 8 und Ausschlusskriterium 4 sind als zusätzliche Voraussetzung für die Teilnahme im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum hinzugefügt worden. • Festlegung, dass während des Intervalls zwischen dem Ende der Randomisierungsphase und dem Start des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums die Fortführung der Behandlung erlaubt ist. • Das Intervall zwischen dem Ende der Randomisierungsphase und dem Start des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums darf maximal 3 Monate betragen. • Vor dem Eintritt in den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum muss eine erneute Baseline Beurteilung des Tumorstatus stattfinden. • Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die Primäranalyse keinen Krankheitsprogress erlitten hatten und dafür geeignet sind, Lenvatinib einzunehmen, werden gemäß dem Prozedurenplan des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums der Extensionsphase weiter verfolgt, mit der Ausnahme, dass OOL Baseline Messungen nicht durchgeführt werden und diese Patienten an Tag 15 des 1. und 2. Zyklus nicht in die Klinik zurück müssen, sofern keine Blutdruckkontrolle oder Überwachung einer Proteinurie notwendig war. • Festlegung, dass ein Test mit Jod-Isotopen (¹³¹I, ¹²³I) zur Prüfung der Teilnahmevoraussetzung erlaubt ist. • Vorschrift eines Tests auf alkalische Phosphatasen, wenn die Werte aufgrund von Knochen und Lebermetastasen erhöht sind. • Anpassung der Vorschriften für Dosisreduktionen und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapieunterbrechungen: Erlaubnis zur Dosisreduktion beim ersten Auftreten einer nicht vertretbaren Grad 2 Toxizität. Festlegung, dass jede Dosisreduktion eine 1-Level Reduzierung ist und basierend auf dem vorherigen Dosislevel stattfindet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung, dass der Zeitpunkt für die Beurteilung des Tumorstatus während der Randomisierungsphase vom Datum der Randomisierung ausgehend bestimmt wird (nicht ausgehend vom Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Studienmedikation oder Tag 1 des ersten Behandlungszyklus). • Das Zeitfenster für die Durchführung von Gehirnschans nach komplettem Tumoransprechen und von Knochenschans nach komplettem oder teilweisem Tumoransprechen steigt von 1 auf maximal 2 Wochen. • Eine Beurteilung des Tumorstatus bei abschließendem Besuch ist nicht notwendig. • Das Zeitfenster für die informierte Einwilligung wird von 8 Wochen auf 4 Wochen vor der Randomisierung herabgesetzt. • Festlegung des Follow-up Managements für Hypertonie und Proteinurie. • Festlegung, welche Art von CT/MRT, Knochen- und Gehirnschans eingesetzt werden und welche Prozeduren für die Beurteilung des Tumorstatus verwendet werden müssen. • Festlegung des Zeitfensters für OOL Baseline CT/MRT, Knochen- und Gehirnschans für den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum. • Studienzentren, die nicht innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation Laborergebnisse erhalten, sollten die Hinweise für Anforderungen bezüglich Laborergebnisse beachten. • Festlegung, dass Tumorproben, die archiviert werden sollen, zu jedem Studienzeitpunkt gesammelt werden können. • Zusätzlicher telefonischer Kontakt zum Prozedurenplan hinzugefügt, um die Toxizität an Tag 8 (\pm 2 Tage) im ersten Zyklus der verblindeten Behandlungsphase (Randomisierungsphase) und des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums zu erfassen. Nach dem Datenschnittpunkt für die Primäranalysen wurde dies nicht mehr bei Patienten im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum durchgeführt, die bereits Lenvatinib in der Randomisierungsphase einnahmen. • Der Zeitpunkt für die Beurteilung des Tumorstatus während des OOL Behandlungszeitraums startet an Tag 1 des 1. OOL Zyklus. <p>Änderung 4 (20. Februar 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Placeboarm mit Krankheitsprogress, die sich entscheiden, in den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum einzutreten, erhalten eine 1-Level Dosisreduktion von Lenvatinib, d. h. 20 mg Lenvatinib einmal täglich, gemäß der Empfehlung des Data Monitoring Komitees. • Nach Durchführung der Primäranalysen und nach Entblindung können Patienten, die mit Lenvatinib behandelt worden sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, die Einnahme von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lenvatinib mit der gleichen Dosis fortsetzen. Patienten, die mit Placebo behandelt worden sind und einen Krankheitsprogress aufweisen, der radiologisch nachgewiesen ist, können Lenvatinib mit einer Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich einnehmen, gemäß der Empfehlung des Data Monitoring Komitees.</p> <p>Änderung 5 (19. Februar 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung 5 wurde nach dem Datenschnittpunkt für die Primäranalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie sind daher nicht betroffen. • Enthaltene Leitlinien für das Management von Hepatotoxizität und thromboembolischen Ereignissen nach Vereinbarung mit der European Union Voluntary Harmonisation Procedure. • Erforderlich ist die Entblindung aller Probanden für randomisierte Behandlung nach dem Daten Cut-off für die Primäranalyse. • Nach Abschluss der Primäranalyse konnten mit Lenvatinib behandelte Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung erlebt hatten, nach der klinischen Bewertung des Prüfers beantragen, Lenvatinib in der gleichen Dosis fortzusetzen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung Placebo einnehmen, können in der OOL Lenvatinib-Behandlungsphase sofort oder zum Zeitpunkt der Progression, nach einer dokumentierten Abwägung der Risiken und Nutzen mit dem Prüfer, mit Lenvatinib behandelt werden. Die Anfangsdosis von Lenvatinib wurde auf 24 mg einmal täglich zurückgesetzt, da die Ergebnisse aus dem abgeschlossenen randomisierten Verfahren einen hochsignifikanten Wirksamkeitsnachweis für das Dosierungsschema ab 24 mg lieferten, wobei ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis beibehalten werden sollte. <p>Änderungen zur geplanten Analyse vor Entblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der Per-Protokoll-Population und der Safety Population wurde geändert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Per-Protokoll-Population bestand aus randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Behandlung erhielten und keine erheblichen Protokoll-Abweichungen aufwiesen. Eingeschlossen wurden die Patienten, die eine Tumorbewertung zu Baseline und mindestens einmal nach Baseline erhielten oder die innerhalb von 125 Tagen nach der Randomisierung starben (ohne Vorliegen einer Post-Baseline Tumorbewertung). ○ Die Safety-Population bestand aus allen Patienten, die eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen haben, unabhängig von der Dosis. <p>Änderungen zur geplanten Analyse nach Entblindung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die als Sensitivitätsanalyse geplante Inverse Probability Censoring Weights (IPCW) Analyse wurde zwar getestet, jedoch nicht vollständig implementiert, da das statistische Modell nicht konvergierte. • Aufgrund der nur in begrenzter Menge zur Verfügung stehenden archivierten Gewebeproben der Tumore wurden die Analysen zum GEP (gene-expression profiling), zur Proteomik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und zur Immunohistochemie nicht durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende adhoc Sensitivitätsanalysen wurden vom CHMP gefordert: <ul style="list-style-type: none"> • PFS als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte) (≤ 3 oder > 3 Monate) • Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv bestimmten Progress des Tumors, Therapie mit neuen Antikrebstherapien oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen wie z. B. Toxizität, zurückgezogene Zustimmung, etc.) • Die „Worst Case Analyse“ von PFS, in den fehlende Daten als Event eingeordnet wurden, wurde nicht durchgeführt, da eine fehlende radiologische Bewertung des Tumors nur in sehr wenigen Fällen vorkam und der Behandlungseffekt hingegen so groß war, dass die Analyse zu keiner Änderung des Gesamtergebnisses geführt hätte. • Für eine bessere Charakterisierung des Nutzen-Risiko-Profiles wurden zusätzliche adhoc Analysen durchgeführt. Dies schloss z. B. folgende Analysen mit ein: <ul style="list-style-type: none"> • Disposition, Wirksamkeit, Exposition nach Responder / Nicht-Responder Status • Korrelation zwischen Wirksamkeit / Verträglichkeit und behandlungsbedingter Hypertonie • Zeit bis zur Dosisreduktion • Dosis zum Zeitpunkt des ersten Tumoransprechens • Anteil unerwünschter Ereignisse vor und nach einer Dosisreduktion • Anteil unerwünschter Ereignisse in zusätzlichen Subgruppen nach Baseline- und demografischen Eigenschaften • Änderungen des Körpergewichts gemessen anhand des BMI (Body Mass Index) • Die Daten zur Pharmakokinetik wurden anhand der aktuellen Konzentration, nicht wie im SAP vorgesehen anhand der normalen Dosiskonzentration zusammengefasst.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Männer und Frauen ≥ 18 Jahre (zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung) mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose einer der folgenden differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Subtypen: papilläres Schilddrüsenkarzinom oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erkennbare Krankheitszeichen anhand zentraler radiologischer Befunde gesichert. 2. Nachweis einer Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 und bestätigt durch eine radiologische Bewertung von CT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und / oder MRT Befunden innerhalb der letzten 12 Monate vor der informierten Einwilligung.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. ¹³¹Jod-refraktär/resistent definiert nach mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die auf einem Radiojod-Scan zeigen, dass keine Jodaufnahme stattfindet. ○ Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von 12 Monaten mit ¹³¹Jodtherapie fortgeschritten sind, trotz des Nachweises einer Radiojod-Avidität vor und nach der Behandlung. Dies waren Patienten, die nicht für eine mögliche kurative Operation ausgewählt werden konnten. ○ Kumulative Aktivität von Jod ¹³¹I > 600 mCi oder 22 GBq. Die letzte Dosis muss mindestens 6 Monate vor dem Studienbeginn verabreicht worden sein. 4. Maximal eine vorangegangene Behandlung mit einer endothelialen Wachstumsfaktor zielgerichteten Therapie oder einer vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor zielgerichteten Therapie (VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapie). Jede VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapie wurde einzeln gewertet, unabhängig von der Verabreichungsdauer. 5. Patienten mit Gehirnmetastasen, die mit einer Radiotherapie, einer stereotaktischen Strahlenchirurgie oder einer vollständigen chirurgischen Resektion behandelt worden sind, konnten teilnehmen, wenn sie seit mindestens einem Monat klinisch stabil, asymptomatisch und steroidfrei waren. 6. Patienten, die eine Suppressionstherapie mit Thyroxin erhalten und deren Thyreoidea-stimulierendes Hormon nicht gestiegen ist (TSH ≤ 5,5 μ IU/ml). Wenn für den Patienten verträglich, wurde die Thyroxin-Dosis verändert, um eine TSH Suppression zu erreichen (TSH < 0,5 μ IU/ml); diese Dosis konnte gleichzeitig mit der Einnahme von Lenvatinib verändert werden. 7. Alle Toxizitäten einer vorherigen Chemotherapie oder Bestrahlung, mit Ausnahme der Alopezie und Infertilität, mussten eine Verbesserung des ECOG-Status auf 0 oder 1 aufweisen. 8. ECOG-PS zwischen 0 und 2. 9. Angemessen kontrollierter Blutdruck von ≤ 150/90 mmHg mit oder ohne Einnahme blutdrucksenkender Medikamente zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb einer Woche vor dem 1. Tag des 1. Behandlungszyklus 1 durfte keine Änderungen der antihypertensiven Medikation erfolgen. 10. Adäquate Nieren-, Leber-, Knochenmark- und Blutgerinnungsfunktion definiert gemäß Studienprotokoll. 11. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Studie und 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine sichere Methode der Empfängnisverhütung verwenden. 12. Patienten, die in die Teilnahme an der Studie freiwillig einwilligen und sich für die Dauer der Studie nach dem Studienprotokoll richten können. <p>Ausschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Anaplastisches oder medulläres Schilddrüsenkarzinom 2. 2 oder mehr vorherige VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapien. 3. Vorbehandlung mit Lenvatinib. 4. Patienten, die innerhalb der letzten 21 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eine Therapie gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben oder innerhalb der letzten 30 Tage mit einem Prüfwerkstoff behandelt wurden. Hierdurch verursachte Toxizitäten mussten sich zurückgebildet haben. Hiervon ausgenommen war die Therapie mit TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonen. 5. Schwere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Erhalt der ersten Studientherapie. 6. Bei Patienten mit einem Ergebnis von > 1 + beim Test auf Proteinurie mittels Urinteststreifen wurde für 24 Stunden Urin für eine quantitative Analyse der Urinproteine gesammelt. Patienten mit einem Urinproteinwert von ≥ 1 g/24 Stunden wurden nicht eingeschlossen. 7. Magen-Darm-Malabsorption oder jeglicher andere Zustand, der laut dem Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib haben könnte. 8. Erhebliche kardiovaskuläre Funktionsstörungen: Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz höher als New York Heart Association (NYHA) Klasse II, instabile Angina, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Herzrhythmusstörungen, die eine medizinische Versorgung erfordern. 9. Verlängerung der QT-Zeit auf > 480 ms. 10. Blutung oder thrombotische Störungen oder die Einnahme von Antikoagulantien, wie Warfarin oder ähnlichen Mitteln, die eine therapeutische Überwachung nach International Normalized Ratio (INR) erfordern (Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) war erlaubt) 11. Aktive Hämoptyse (ausgehustetes hellrotes, bluthaltiges Sekret von mindestens 0,5 Teelöffel) innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 12. Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen) 13. Aktive Malignität (außer differenziertem Schilddrüsenkarzinom oder endgültig behandeltes Melanom in-situ, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder ein Cervixkarzinom in-situ) innerhalb der letzten 24 Monate. 14. Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe). 15. Alle medizinischen oder anderen Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden. 16. Schwangere oder Frauen, die stillen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multi-Zentren 117 Länder in Europa (60), Nordamerika (31), Asien (13), Japan (6), Lateinamerika (7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe 24 mg Lenvatinib (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel), Einnahme einmal täglich am Morgen, orale Verabreichung, 28 Tage-Zyklus Kontrollgruppe Orale Verabreichung von Placebo-Kapseln, Einnahme einmal täglich am Morgen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielgröße: 1. PFS: vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines mittels IIR gemäß RECIST 1.1 dokumentierten Progresses der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des Versterbens Sekundäre Zielgrößen: 1. Objective Response Rate (ORR): Anteil der Patienten mit komplettem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt mittels IIR gemäß RECIST 1.1 2. Overall Survival Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache 3. Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib versus Placebo 4. Pharmakokinetisches Profil von Lenvatinib
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielgrößen nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basiert auf der primären Zielgröße PFS mit der Annahme, dass das Überleben folgenden Punkten folgt: <ul style="list-style-type: none"> • einer exponentiellen Verteilung • einer HR von 0,5714, was einer 75 %-igen Verbesserung des PFS im Vergleich von Lenvatinib versus Placebo entspricht (eine Steigerung des medianen PFS von 8 Monaten bei Einnahme von Placebo auf 14 Monate bei Behandlung mit Lenvatinib) • Zweiseitig, $\alpha=0,01$ • 90 % Power • Aufnahmezeit von 20 Patienten pro Monat Basierend auf den oben genannten Voraussetzungen und unter Annahme einer 10 %-igen Drop-Out Rate, müssen ungefähr 360 Patienten eingeschlossen und in einer 2:1 Zuteilung in den Lenvatinibarm versus den Placeboarm randomisiert werden. Ungefähr 214 PFS Events (Progress oder Tod im Falle, dass kein Progress auftritt) sind für die finalen Analysen von PFS erforderlich. Es wird angenommen, dass die 214 PFS Events ungefähr 29 Monate (18 Monate Aufnahmezeit, 11 Monate Follow-up Phase) nach dem Start der Randomisierungsphase auftreten werden.
7b	Falls notwendig,	Es wurden keine Zwischenanalysen für einen vorzeitigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Studienabbruch der Studie durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Vor der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geografischer Region (3 Ausprägungen: Europa, Nordamerika, andere), nach Altersgruppe (2 Ausprägungen: ≤ 65 und > 65 Jahre) und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapien (2 Ausprägungen: keine und 1). Anschließend wurden sie der Lenvatinib- bzw. der Placebo-Gruppe in einem Verhältnis 2:1 zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Untersucher und Patienten waren doppelt verblindet. Die Zuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt. Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen und mithilfe des IxRS Patienteninformationen registriert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screening-Nummer in eine Randomisierungs-Nummer umgewandelt, wenn der Patient randomisiert wurde. Bei jeder anschließenden Dosisveränderung wurde das IxRS kontaktiert, um die Verteilungsanweisung zu erhalten und den Besuch des Patienten zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	Während der Randomisierungsphase waren alle Personen, die an der Durchführung oder Interpretation der Studie beteiligt waren, verblindet: <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten b) Untersucher und Studienpersonal c) Alle Eisai Mitarbeiter <p>Die Verblindung bezieht sich in diesem Fall auf die Behandlungs-Codes. Daten zur Randomisierung wurden strikt geheim gehalten, sicher abgelegt und waren bis zum Zeitpunkt der Entblindung nur für autorisierte Personen gemäß SOPs zugänglich.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lenvatinib und Placebo wurden oral in Tablettenform verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse: zweiseitiger nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierter Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,01 • Nach geografischer Region, Altersgruppe und vorheriger VEGF / VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Regression zur Berechnung des HR mit dem zugehörigen 95 % und 99 % KI • Kaplan-Meier-Plots der Mediane und der Quartile des PFS und der progressionsfreien Überlebensraten zum Zeitpunkt 6, 12, 18 und 24 Monate mit den zugehörigen 95 % KI <p>Overall Survival</p> <ul style="list-style-type: none"> • RPSFTM für die Korrektur der Verzerrung und Abschätzung des wahren Behandlungseffektes • Resampling-Methode (Bootstrapping) zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen • Schätzung der Kaplan-Meier-Kurven sowie der adjustierten Kaplan-Meier-Schätzer mit den zugehörigen 95 % KI für den Placeboarm • Unadjustierte Kaplan-Meier-Plots der Overall Survival Kurven und Overall Survival Raten zum Zeitpunkt 12, 18 und 24 Monate und Vergleich der beiden Studienarme mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests • Cox-Proportional-Hazard-Regression mit zugehörigen 95 % KI
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für PFS und Overall Survival</p> <p>Sensitivitätsanalysen für PFS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Analyse A: alle Events und Todesfälle wurden verwendet, um das PFS zu bestimmen, auch wenn ein Patient fehlende Werte oder die Behandlung abgebrochen hatte. 2. Analyse B: Die radiologischen Befunde der Krankheitsprogression und die Todesfälle wurden verwendet, um das PFS zu bestimmen. 3. Analyse C: Der einheitlich geplante Termin der radiologischen Beurteilung wurde verwendet, um das Eintreten von Events zu bestimmen, die abhängig von der Gleichheit der radiologischen Beurteilung sind.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 11 im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=261 • Kontrollgruppe: n=131 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=261 • Kontrollgruppe: n=131 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums (PFS) berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=261 • Kontrollgruppe: n=131 <p>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben und nicht vom Protokoll abgewichen sind (Per Protocol Set): N=383</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=256 • Kontrollgruppe: n=127 <p>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben (Safety Analysis Set): 392</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=261 • Kontrollgruppe: n=131
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinib Gruppe <ul style="list-style-type: none"> ○ n=37 UE ○ n=4 Entscheidung des Patienten ○ n=4 Zustimmung zurückgezogen • Placebo Gruppe <ul style="list-style-type: none"> ○ n=3 UE ○ n=1 Andere Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 26. Juli 2011 gab der erste Patient seine informierte Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Primäranalysen fand am 15. November 2013 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CR: komplettes Tumoransprechen; CT: Computertomographie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; GBq: Giga-Becquerel; GEP: gene-expression profiling; INR: International Normalized Ration; IPCW: Inverse Probability Censoring Weights; IU: Internationale Einheit (für Stoffmengen); IxRS: interaktives Sprachdialog- und Websystem; mCi: Millicurie;</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MRT: Magnetresonanztomographie; N: Anzahl; NMH: niedermolekulares Heparin; NYHA: New York Heart Association; OOL: Optionale Open-Label; ORR: objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PR: teilweises Tumoransprechen; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SOP: Standard Operating Procedure; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor
		Quelle: Eisai 2014

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

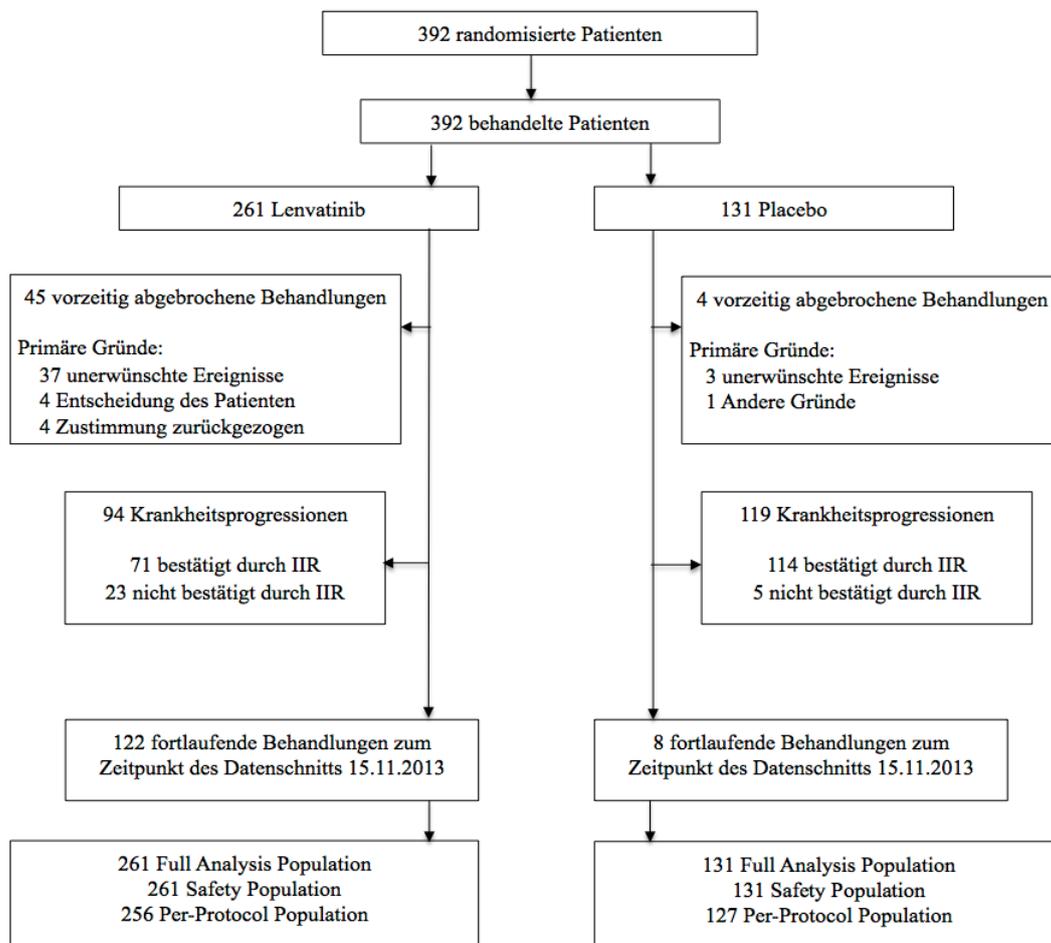


Abbildung 11: Flow-Chart der Patienten in der SELECT Studie

IIR: unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review)

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DECISION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib gegenüber Placebo bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Radiojod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, 1:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (16. Oktober 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition des Outcomes „Duration of Response“: Radiologische Tumor-Assessments erfolgten alle 56 Tage (2 Zyklen) und am letzten Behandlungsbesuch. <p>Änderung 2 (4. März 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen des Tumor-Assessments am letzten Behandlungsbesuch aus allen Outcome-Messungen. • Hinzufügen des Outcomes „Sicherheit“: Die Messung der Sicherheit enthält die Evaluierung von unerwünschten Ereignissen sowie Anomalien in Laborparametern. <p>Hinzufügen eines Einschlusskriteriums: Gering differenzierte und andere Schilddrüsenkarzinome (z. B. insulär, hochzellig, etc.) sind zulässig, sofern die Histologie keine medulläre Differenzierung oder anaplastischen Merkmale aufweist.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre 2. Eine Lebenserwartung von mindestens zwölf Wochen 3. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom (papilläres, follikuläres, Hürthle-Zell oder gering differenziertes Karzinom) 4. Nachweis einer Progression der Erkrankung gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0, die durch eine radiologische Bewertung von Computertomographie (CT) oder

		<p>Magnetresonanztomographie (MRT) Befunden innerhalb der letzten 14 Monate bestätigt wurde</p> <p>5. Radiojod (RAI)-refraktär</p> <p>Weitere Einschlusskriterien sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Patientinnen und Patienten dürfen keine Kandidaten für kurative Operationen oder Strahlentherapie sein 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2 8. Serum Level des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) $< 0,5$ mU/l 9. Ausreichende Knochenmarks-, Leber- sowie Nierenfunktion 10. Patientinnen und Patienten mit Radiojod-refraktärer Erkrankung definiert durch eine oder mehrere erkennbare Zielläsionen, die auf einem Radiojod-Scan unter jodarmer Ernährung und ausreichender TSH Erhöhung oder rekombinanter Human-TSH Stimulation zeigen, dass keine Jodaufnahme stattfindet 11. Es können auch bestimmte Patientinnen und Patienten mit Radiojod-Aufnahme eingeschlossen werden, wenn: <ul style="list-style-type: none"> ○ sie mit nur einer Radiojodtherapie ($\geq 3,7$ GBq [≥ 100 mCi])) innerhalb der letzten 16 Monate behandelt wurden und dennoch eine Krankheitsprogression aufwiesen ○ sie mit zwei Radiojodtherapien innerhalb von 16 Monaten behandelt wurden, die letzte Radiojodtherapie jedoch mehr als 16 Monate zurückliegt und sie nach jeder der beiden Radiojodtherapien ($\geq 3,7$ GBq [≥ 100 mCi] jeweils) eine Krankheitsprogression zeigten ○ sie eine kumulative Radiojodtherapie Dosis von $\geq 22,2$ GBq (≥ 600 mCi) erhalten haben <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologische Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms, die nicht differenziert sind (z. B. anaplastisches und medulläres Karzinom, Lymphom oder Sarkom) 2. Anderes primäres oder histologisch sich vom differenziertem Schilddrüsenkarzinom unterscheidendes Karzinom innerhalb der letzten 5 Jahre vor Randomisierung, mit Ausnahme des Zervixkarzinoms in situ, vorbehandelten Basalzellkarzinoms und oberflächlichen (Ta, Tis oder T1) Blasen Tumors 3. Große Operation, offene Biopsie oder schwerwiegende traumatische Verletzung innerhalb der letzten 30 Tage vor Randomisierung <p>Weitere Ausschlusskriterien sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Vorhandensein einer nicht-heilenden Wunde, eines Ulkus, eines Knochenbruchs oder einer Infektion \geq Grad 2 gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 3.0, eine \geq Grad 3 Blutung oder ein Blutungsereignis gemäß NCI-CTCAE innerhalb der letzten 3 Monate vor Randomisierung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Nachweis oder Vorgeschichte einer Blutungsdiathese oder Koagulopathie 6. Vorhandensein von Tracheal-, Lungen- oder Ösophagusinfiltration mit signifikantem Blutungsrisiko (aber ohne lokale Behandlung vor Aufnahme in die Studie) 7. Klinische, schwerwiegende Herzerkrankung und / oder unkontrollierte Hypertonie (> 150/90 mm HG) trotz optimaler Behandlung 8. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV) 9. Schwangere oder stillende Frauen 10. Bekannte oder vermutete Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Sorafenib oder ein anderes Mittel, das während der Behandlung verabreicht wurde <p>Ausschluss aufgrund medikamentöser Vorbehandlung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Vorherige Krebsbehandlung mit jeglichen zugelassenen oder zu untersuchenden <ul style="list-style-type: none"> ○ Tyrosinkinase-Inhibitoren ○ Monoklonalen Antikörpern, die auf vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und / oder VEGF Rezeptoren abzielen oder andere zielgerichtete Wirkstoffe ○ Zytotoxischen Chemotherapeutika (mit Ausnahme von vorhergehender niedrig dosierter Chemotherapie zur Radiosensibilisierung) <p>Vorbehandlung mit Thalidomid oder einem Derivat von Thalidomid</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multi-Zentren 91 Standorte in Nordamerika, Europa und Asien.</p> <p>Patienten werden aus 18 Ländern rekrutiert: Belgien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Saudi-Arabien, Schweden, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsgruppe</p> <p>Die Anfangsdosis war 800 mg Sorafenib, zweimal täglich zwei 200 mg-Tabletten.</p> <p>Die Einnahme erfolgte in einem Abstand von zwölf Stunden, ohne Essen, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, als orale Verabreichung und in einem 28-Tage-Zyklus.</p> <p>Kontrollgruppe</p> <p>Zwei Placebo-Tabletten zweimal täglich.</p> <p>Die Einnahme erfolgte in einem Abstand von zwölf Stunden, ohne Essen, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, als orale Verabreichung und in einem 28-Tage-Zyklus.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p>Primäre Zielgröße:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (PFS): vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines mittels CT oder MRT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>gemäß RECIST 1.0 dokumentierten Progresses der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des Versterbens</p> <p>Sekundäre Zielgrößen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Overall Survival (OS): Vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens aufgrund jeglicher Ursache. 3. Time to Progression (TTP): Vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. 4. Disease Control Rate (DCR): Anteil der Patienten, deren bestes Tumoransprechen während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ein komplettes Tumoransprechen (Complete Response, CR), teilweises Tumoransprechen (Partial Response, PR) oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease) gemäß RECIST war. 5. Objective Response Rate (ORR): Anteil der Patienten, deren bestes Tumoransprechen während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ein teilweises (PR) oder komplettes Tumoransprechen (CR) war 6. Duration of Response (DoR): Zeit zwischen dem ersten objektiven Tumoransprechen des PR oder CR (je nach dem was eher eintritt) und der Krankheitsprogression oder dem Tod (falls der Tod eintritt bevor eine Krankheitsprogression dokumentiert wurde) 7. Maximale prozentuale Reduzierung der Größe der Zielläsion basierend auf einer zentralen Bewertung. Das Ausmaß der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Größe bei der Zielläsion wurde mit Scans bestimmt. 8. Die Sorafenib AUC(0-12h), ss (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve von 0 bis 12 Stunden im Steady State) wurde aus der Plasma-Konzentration geschätzt. <p>Sicherheit und Verträglichkeit von Sorafenib versus Placebo</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielgrößen nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung basierte auf der primären Zielgröße PFS mit der Annahme, dass das Überleben folgenden Punkten folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einseitig, $\alpha=0,01$ • 90 % Power • Erhöhung des medianen PFS um 55,5 % <p>Basierend auf den oben genannten Voraussetzungen benötigte man 267 PFS Ereignisse von 420 randomisierten Probanden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen für einen vorzeitigen Studienabbruch der Studie durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung wurde mithilfe eines Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt.</p> <p>Eine Bayer-Randomisierungsmanagement (RM)-Gruppe erstellte die Randomisierungslisten (eine Liste für jedes der sechs Strata). Alle Versionen der Randomisierungsliste wurden elektronisch gespeichert. Ausdrücke oder Listen auf elektronischen Speichermedien wurden von der RM-Gruppe an einem sicheren Ort gelagert, auf den nur die RM Gruppe, der externe Randomisierungsprozess-Dienstleister sowie der externe Anbieter, der für Reviews der Datenüberwachungskommission zuständig war, Zugriff hatten.</p> <p>Nach Abschluss der Studie wurden die Behandlungsinformationen an das Bayer-Datenmanagement zur Entblindung der Studiendatenbank weitergegeben.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Vor der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geografischer Region (drei Ausprägungen: Asien, Europa, Nordamerika) und Altersgruppe (zwei Ausprägungen: < 60 und ≥ 60 Jahre). Anschließend wurden sie der Sorafenib- bzw. der Placebo-Gruppe in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Patienten, Untersucher und Sponsor waren verblindet. Die Zuteilung erfolgte verdeckt über eindeutige, vorgedruckte Arzneimittelpackungsnummern auf jeder Flasche oder Packung. Diese wurden dem Patienten über IVRS zugewiesen.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Zuteilung erfolgte gemäß der durch das IVRS übermittelten Behandlung.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Während der Randomisierungsphase waren alle Personen, die an der Durchführung oder Interpretation der Studie beteiligt waren, verblindet:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten b) Untersucher und Studienpersonal <p>Die Verblindung bezieht sich in diesem Fall auf die Behandlungs-Codes.</p> <p>Im Falle einer Krankheitsprogression nach Protokoll konnte die Behandlung unverblindet weitergeführt werden. Patienten aus beiden Studienarmen hatten die Möglichkeit in der Open-Label Phase mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sorafenib weiterbehandelt zu werden, bis ein Untersucher urteilte, dass eine weitere Gabe der Medikation keinen Nutzen mehr hat.</p> <p>Nach Abschluss der Studie wurden die Behandlungsinformationen an das Bayer-Datenmanagement zur Entblindung der Studiendatenbank weitergegeben.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Einnahme von Sorafenib und Placebo erfolgte in einem Abstand von zwölf Stunden, ohne Essen, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, als orale Verabreichung und in einem 28-Tage-Zyklus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS, OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für alle randomisierten Patienten wurde ein einseitiger Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,01 (PFS) und 0,025 (TTP und OS) durchgeführt. Hazard Ratios (HR) und 95 %-Konfidenzintervalls (KI) werden mithilfe eines Cox-Regressions-Modells ermittelt. <p>Alle Tests wurden nach Alter (< 60 versus ≥ 60 Jahre) und geografischer Region (Asien versus Europa versus Nordamerika) stratifiziert.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit: Wurden mit deskriptiver Statistik analysiert, wobei alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, in die Analyse eingeschlossen werden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt PFS durchgeführt. Für alle randomisierten Patienten wurde ein einseitiger Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,01 durchgeführt. HR und 95 %-KI werden mithilfe eines Cox-Regressions-Modells ermittelt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 12 im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=417</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=207 • Kontrollgruppe: n=210 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=416</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=207 • Kontrollgruppe: n=209 <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums (PFS) berücksichtigt wurden (ITT-Population): N=417</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=207 • Kontrollgruppe: n=210 <p>d) Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben und nicht vom Protokoll abgewichen sind (Per Protocol Set): N=397</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=196 • Kontrollgruppe: n=201 <p>e) Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben (Safety Analysis Set): N=416</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe: n=207 • Kontrollgruppe: n=209
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Doppelblind-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib Gruppe: n=77 <ul style="list-style-type: none"> ○ n=31 UE ○ n=21 Krankheitsprogression ^{a, b} ○ n=12 Zustimmung zurückgezogen ○ n=6 Tod ○ n=3 Lost to follow-up ○ n=2 Fehler bei Randomisierung ○ n=1 Urteil des Untersuchers ○ n=1 fehlende Compliance • Placebo Gruppe n=23 <ul style="list-style-type: none"> ○ n=10 Zustimmung zurückgezogen ○ n=5 UE ○ n=3 Krankheitsprogression ○ n=2 Tod ○ n=1 keine Behandlung erhalten ○ n=1 Lost to follow-up ○ n=1 Urteil des Untersuchers <p>a: Krankheitsprogression, Rezidiv, oder Rückfall. b: Bei einem Patienten, der Sorafenib (doppelblind) erhielt, erfolgte das Fortschreiten der Erkrankung nach klinischem Ermessen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 15. Oktober 2009 gab der erste Patient seine informierte Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Primäranalysen fand am 31. August 2012 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AU: Area Under the Curve; CR: komplettes Tumoransprechen; CT: Computertomographie; DB: doppelblind; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Ansprehdauer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GBq: Giga-Becquerel; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interaktives Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mCi: Millicurie; mU/l: Milli-Unit pro Liter; MRT: Magnetresonanztomographie; N: Anzahl; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OL: Open-Label; ORR: objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: teilweises Tumoransprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RM: Randomisierungsmanagement; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TTP: Time to Progression; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor</p> <p>Quellen: Brose 2011; Brose 2014; Brose 2016; ClinicalTrials.gov 2009; EU-CTR 2018; Worden 2015</p>		

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

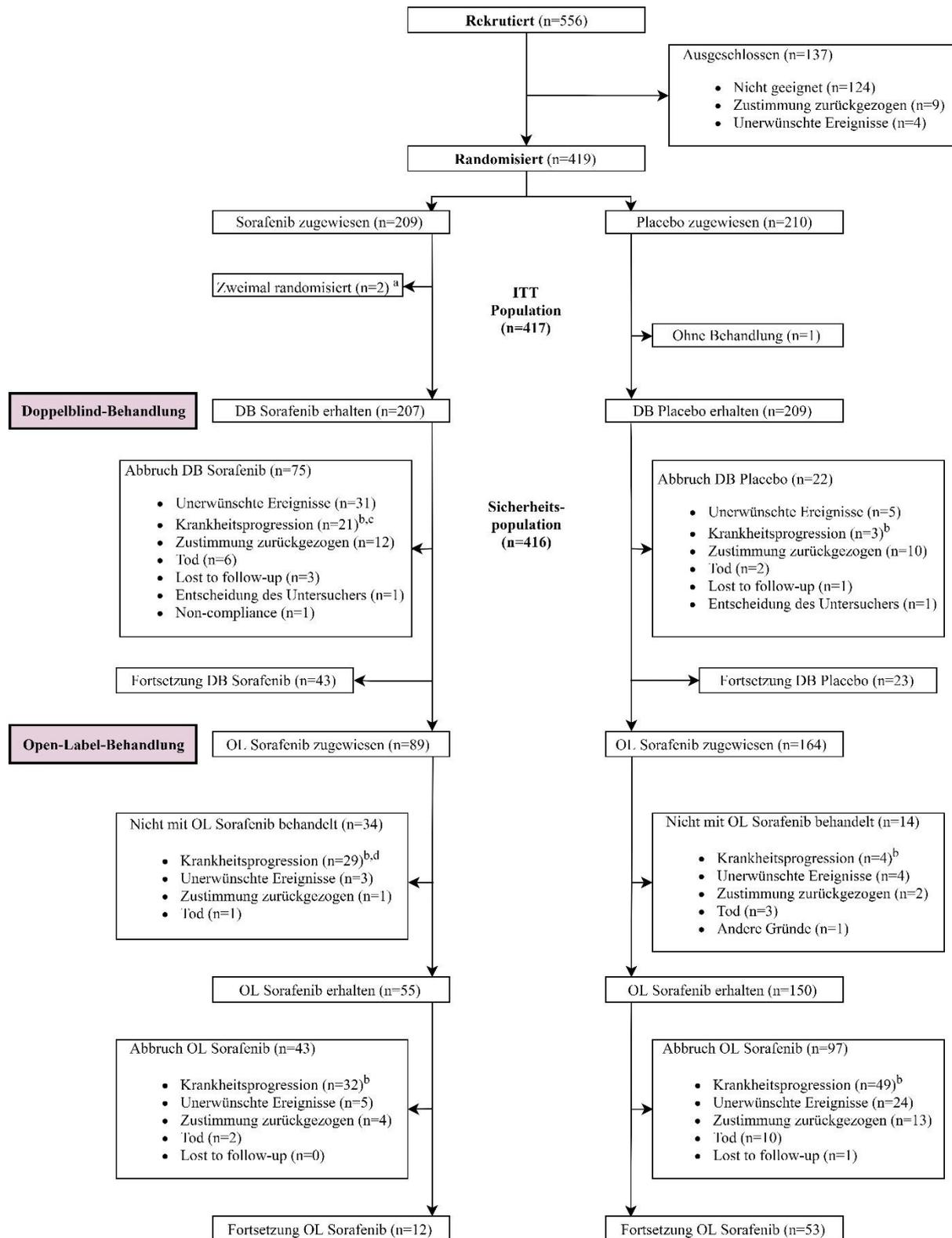


Abbildung 12: Flow-Chart der Patienten in der DECISION Studie

a: Zwei Patienten wurden aufgrund eines Fehlers zweimal randomisiert und nicht in die ITT-Population eingeschlossen. Daher beträgt die Anzahl der Patienten, die zu Sorafenib randomisiert wurden, 207. b: Krankheitsprogression, Rezidiv, oder Rückfall. c: Bei einem Patienten, der DB Sorafenib erhalten hat, wurde die Krankheitsprogression mittels klinischer Beurteilung festgestellt.

DB: doppelblind; ITT: Intention to Treat; OL: Open-Label

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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SELECT

Studie: SELECT Studie (SELECT)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, E7080-G000-303	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (A).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die SELECT Studie ist eine Phase-III, 2:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie. In der Studie wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt. (A).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt über ein Sprachdialog - und Websystem (IxRS) durchgeführt (A).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR wird explizit dargestellt, dass sowohl Patienten als auch das medizinische (Fach-) Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase verblindet waren. Die Doppel-Verblindung wurde gewählt, um die Validität zwischen den Behandlungsarmen zu garantieren und potentielle Verzerrungen bei der Datenerhebung und Evaluation der Endpunkte zu verhindern (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR wird explizit dargestellt, dass das medizinische (Fach-)Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase verblindet war (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die SELECT Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der SELECT Studie im Sinne der EbM ist als sehr gut anzusehen, da der Endpunkt PFS mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.1 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet wurde. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt PFS und der sekundäre Endpunkt OS wurden vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Placebogruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass eine Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib auszugehen ist. Um diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurden das RPSFTM verwendet. Darüber hinaus fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Als Vergleichstherapie zu Lenvatinib wurde ein Placebo eingesetzt, da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative mit medizinisch nachgewiesenem Nutzen gab.

Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Der Endpunkt PFS wurde mit klar definierten, objektiven Kriterien gemäß RECIST 1.1 erfasst und zentral verblindet und unabhängig ausgewertet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Insgesamt wird der gewählte Endpunkt „PFS“ als unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren angesehen, so dass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar 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: UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv

im SAP definiert waren (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

In den UE sind auch Surrogate wie beispielsweise Laborparameter, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden, enthalten. Deshalb ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE wird als hoch eingestuft, da in den UE auch Surrogatparameter, wie beispielsweise die Proteinurie, enthalten sind.

Endpunkt: UE mit CTCAE Grad 3 und 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE Grad 3 und 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der SUE wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Lenvatinib und Placebo-Arm wurden insgesamt 392 von 392 Patienten (100 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE, die zum Therapieabbruch führten wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DECISION

Studie: DECISION Studie (DECISION)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Brose et al. (2011): Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer	A
Brose et al. (2014): Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial	B
Worden et al. (2015): Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die DECISION Studie ist eine 1:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Phase-III Studie zur Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib gegenüber Placebo im Hinblick auf das PFS von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Radiojod-refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) (A, B, C).

Vor der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geografischer Region (Ausprägungen: Asien, Europa, Nordamerika) und Altersgruppe (Ausprägungen: < 60 und ≥ 60 Jahre). Anschließend wurden sie der Sorafenib- bzw. der Placebo-Gruppe in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

Die Randomisierung wurde mithilfe eines Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt. Damit ist eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sichergestellt (B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verwendung eines Interactive Voice Response System (IVRS) ist die verdeckte Zuteilung zu den Gruppen sichergestellt (B).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das medizinische (Fach-) Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase waren verblindet. Die Doppel-Verblindung wurde gewählt, um die Validität zwischen den Behandlungsarmen zu garantieren und potentielle Verzerrungen bei der Datenerhebung und Evaluation der Endpunkte zu verhindern (B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch das medizinische (Fach-) Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase waren verblindet. Die Doppel-Verblindung wurde gewählt, um die Validität zwischen den Behandlungsarmen zu garantieren und potentielle Verzerrungen bei der Datenerhebung und Evaluation der Endpunkte zu verhindern (B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet (A, B, C).

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

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Zusammenschau der Punkte 1-5 wird das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse als niedrig eingestuft. Die DECISION Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der DECISION Studie im Sinne der EbM ist als sehr gut anzusehen, da der Endpunkt PFS subjektiven Einflüssen entzogen ist. Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. In den zur Verfügung stehenden Dokumenten finden sich keine Hinweise, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progress der Wechsel zu Sorafenib erlaubt war, so dass eine Verzerrung zu Ungunsten von Sorafenib sehr wahrscheinlich ist.

Endpunkt: progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Progressionsfreies Überleben wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine Progression wird mit klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST 1.0) erfasst und auf den Zeitpunkt datiert, an dem eine Progression zum ersten Mal beobachtet wurde. Falls dieser Zeitpunkt nicht bestimmt werden kann, wird der Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung gewählt.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben (A, B, C).

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den UE sind auch Surrogate wie beispielsweise Laborparameter, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden, enthalten. Deshalb ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial

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

Begründung für die Einstufung:

In den UE sind auch Surrogate wie beispielsweise Laborparameter, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden, enthalten. Deshalb ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 und 4**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE mit CTCAE Grad 3 und 4 wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SUE wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) die zum Therapieabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Im Sorafenib und Placebo-Arm wurden insgesamt 416 von 417 Patienten (99,8 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (B).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE die zum Therapieabbruch führten wird als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u.a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
