

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	15
4.2.1 Fragestellung	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
4.2.3 Informationsbeschaffung	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	20
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	21
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	36
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	40
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	52

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	59
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	62
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	63
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	71
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	72
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	73
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.3.4	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	81
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	87
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	87
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	88
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	88
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	88
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	90
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	90
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	90
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	90
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	91

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	91
4.6	Referenzliste.....	92
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	96
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	101
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	103
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	104
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	114
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	48
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	51
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	51
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	62
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	63
Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – NIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – NIS mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	72
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Mortalität – weitere Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen.....	73
Tabelle 4-38: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen.....	73
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen.....	74
Tabelle 4-40: Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen	75
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen	76
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (objektive Ansprechrate) - weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (bestes objektives Ansprechen) - weitere Untersuchungen	77

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Krankheitskontrollrate) - weitere Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) - weitere Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) - weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-47: Operationalisierung der Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	81
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE Gesamtraten) - weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (jegliche UE bei ≥ 10 % der Patienten) - weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (SUE, bei ≥ 5 % der Patienten) - weitere Untersuchungen	85
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwerer UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (bei ≥ 5 % der Patienten) - weitere Untersuchungen	85
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse QT-Intervall Verlängerung - weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE - weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen	88
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	90
Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-58: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-59: Suche in Studienregistern – clinicaltrials.gov- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-60: Suche in Studienregistern – EU-CTR- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-61: Suche in Studienregistern – WHO-ICTRP Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 58.....	115
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 104.....	134
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00058.....	142
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00104.....	149

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Vandetanib	39
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche Suche nach weiteren Untersuchungen	61
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie 104 – weitere Untersuchungen	71
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben – weitere Untersuchungen (Quelle [23])	76
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen (Quelle [23])	79
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) – weitere Untersuchungen (Quelle [23])	79
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der Patientenverteilung Studie 58	134

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BOR	Best Objective Response (Bestes Ansprechen)
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
CEA	Carcinoembryonic Antigen (karzinoembryonisches Antigen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIS	Non-interventional Study (nichtinterventionelle Studie)
ORR	Objective Response Rate (Rate des Gesamtansprechens)
PASS	Post-Authorization Safety Study (Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen (nach Zulassung))
PFS	Progression Free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partielltes Ansprechen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff) nach MedDRA

QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle
QTc-Intervall	QT-Intervall, korrigiert gegen die Herzrate
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RET	REarranged during Transfection
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate-Threshold-Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Plattform
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Nutzenbewertung sind der Nachweis und die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Cabozantinib (siehe Abschnitt 3.1 von Modul 3). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt grundsätzlich auf Basis patientenrelevanter Endpunkte.

Vandetanib wurde im Jahr 2013 bereits in der Indikation „Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ durch den G-BA bewertet (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059). Im Beschluss vom 09.05.2013 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest [1]. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) unter anderem die Vorlage von Daten einer Studie zum *REarranged during Transfection* (RET)-Mutationsstatus bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC forderte¹.

Datenquellen

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien mit Vandetanib in zulassungskonformer Dosierung (300 mg einmal täglich oral), die einen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib zulassen, herangezogen. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA [1] werden außerdem die Ergebnisse der Studie D42000C00104 (im Folgenden abgekürzt als Studie 104) zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion von Studien für einen direkten Vergleich von Vandetanib mit der zVT Cabozantinib wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studiendesign sowie Publikationstyp formuliert (siehe Abschnitt 4.2.2). Studien, die ein oder mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

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

Zunächst wurde auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurden dabei

¹ Der Beschluss zu Vandetanib vom 09.05.2013 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) wurde vom G-BA befristet. Auszug aus den Tragenden Gründen: „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u.a. einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.“.

grundsätzliche Aspekte wie das Studiendesign (z. B. kontrolliert, randomisiert, offen) und spezifische Aspekte der Studie (z. B. Verblindung und Verdeckung der Gruppenzuteilung) bewertet. Im Anschluss erfolgte für randomisierte Studien eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Da keine relevanten RCT zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung identifiziert wurden, entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Entsprechend der Anforderungen des G-BA an das Nutzendossier wurden Aspekte wie z. B. die Umsetzung des ITT-Prinzips und der Umgang mit fehlenden Werten berücksichtigt.

In der systematischen Literaturrecherche wurde keine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert, die das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib direkt mit der zVT Cabozantinib vergleicht. Der Beschluss zu Vandetanib nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2013-03-15-D-059) wurde vom G-BA bis zum 01.10.2021 befristet. Befristungsgrund war, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der befristeten Zulassung gemäß Art. 14. Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 von der EMA verpflichtet wurde, weitere klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorzulegen, die nach Ansicht des G-BA für die Bewertung des Nutzens von Vandetanib gemäß § 35a relevant sein könnten. Gefordert wurde von der EMA u. a. die Durchführung einer Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Patienten mit positivem und negativem RET-Mutationsstatus vergleicht; Befristungsaufgabe des G-BA war die Vorlage der entsprechenden Studienergebnisse. Die Ergebnisse dieser Studie (Studie 104) werden in Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt. Da diese Ergebnisse jedoch keinen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib erlauben, werden sie auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT herangezogen.

Unabhängig davon, dass keine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt, wurde eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der nichtinterventionellen Studie 104 vorgenommen.

Generell wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für nichtkontrollierte Studien als „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt in der Regel ebenfalls als „hoch“ bewertet. Bei der Bewertung der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten nicht interventionellen Beobachtungsstudie (Studie 104) wurde der klinische Studienbericht herangezogen. Das Ergebnis der Analysen ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Vandetanib ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Im Jahr 2013 wurde für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet „Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT *Best Supportive Care* vergeben.

Inzwischen steht neben Vandetanib mit Cabozantinib eine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Cabozantinib

hat neben Vandetanib außerdem Eingang in die führenden Leitlinien gefunden und ist in der Versorgung mittlerweile etabliert. Damit stellt Cabozantinib die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet dar. Im Jahr 2015 wurde vom G-BA für Cabozantinib ein geringer Zusatznutzen vergeben [2].

Es konnten keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden, die Vandetanib mit der aktuellen zVT Cabozantinib vergleicht.

Um der er Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss vom 09.05.2013 gerecht zu werden, wurden die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie 104 mit Vandetanib bei Patienten mit RET-positivem und RET-negativem Mutationsstatus ergänzend im Dossier dargestellt. Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ist die Aussagekraft der Studie auf Grund verschiedener Faktoren limitiert. Insgesamt gibt die Studie 104 keinen Hinweis auf einen geringeren oder höheren Nutzen von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus. In der Studie verstarben insgesamt 27 Patienten, 20/64 (31,3 %) Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und 7/27 (25,9%) Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus. In beiden Gruppen war jeweils ein medianes PFS von 24,6 Monaten zu verzeichnen. Auch hinsichtlich des Tumoransprechens zeigt sich insgesamt kein Hinweis auf eine geringere oder höhere Wirksamkeit von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus. Die Verträglichkeit von Vandetanib war ebenfalls zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Fazit zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Vandetanib ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits nachgewiesen.

Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie 104 liefern keinen Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus, die Studie 104 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Da auch sonst keine geeignete Studie für einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der aktuellen zVT Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Cabozantinib nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Vandetanib wurde im Jahr 2013 bereits in der Indikation „Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ durch den G-BA bewertet (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059). Im Beschluss vom 09.05.2013 stellte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest [1]. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die EMA unter anderem die Vorlage von Daten einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC forderte².

Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Nutzenbewertung sind der Nachweis und die Quantifizierung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib (siehe

² Der Beschluss zu Vandetanib vom 09.05.2013 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) wurde vom G-BA befristet. Auszug aus den Tragenden Gründen: „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u.a. einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit sporadischem medullären Schilddrüsenkarzinom, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.“

Modul 3A Abschnitt 3.1). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt grundsätzlich auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien mit Vandetanib in zulassungskonformer Dosierung (300 mg einmal täglich oral), herangezogen, die einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Cabozantinib zulassen. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA [1] werden die Ergebnisse der Studie 104 zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ergänzend im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, Endpunkte und Studiendesign [3].

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib bezieht sich laut Fachinformation auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium. Die Kriterien „aggressiv und symptomatisch“ wurden als Rahmenbedingung im europäischen Zulassungsprozess definiert, insbesondere, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, den Zeitpunkt für den Therapiebeginn auf die individuellen Bedürfnisse seiner Patienten abzustimmen [4]. Da sich die Gruppe der aggressiven Erkrankungen nicht eindeutig abgrenzen lässt, werden im Rahmen des Dossiers als Annäherung Studien mit Patienten mit symptomatischem und progressivem Verlauf eingeschlossen [5]. Dieses Vorgehen entspricht den Kriterien, die im Verfahren zu Vandetanib im Jahr 2013 verwendet wurden (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059).

Im Jahr 2016 wurde die ursprünglich auf Erwachsene beschränkte Zulassung von Vandetanib erweitert, sodass auch Kinder ab 5 Jahren mit Vandetanib behandelt werden können [6]. Da sich die Befristungsaufgabe des G-BA ausschließlich auf den Beschluss der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten bezieht, beschränkt sich die Zielpopulation für die vorliegende Fragestellung auf erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium [1].

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Vandetanib, in der zugelassenen Dosierung von 300 mg einmal täglich oral. Dosisreduktionen sollten gemäß Fachinformation erlaubt sein.

Vergleichstherapie

Im vorliegenden Dossier leitet Sanofi den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib ab. Cabozantinib ist im Anwendungsgebiet zugelassen. In den führenden Leitlinien (ATA, ESMO, NCCN) werden Vandetanib und Cabozantinib als gleichwertige Optionen zur systemischen Behandlung des symptomatischen oder fortgeschrittenen metastasierenden MTC bewertet werden [7-10]. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Cabozantinib (COMETRIQ®) beträgt 140 mg einmal täglich [11].

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beurteilung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit untersucht. Diese Endpunkte (Verlängerung des Überlebens, Verkürzung der Krankheitsdauer, oder Verringerung von Nebenwirkungen) sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant.

Studiendesign (Studientyp und Studiendauer)

Es werden als Grundlage der Bewertung ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt enthalten. Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da Vandetanib bis zur Progression der Erkrankung oder so lange, bis der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt angewendet werden kann.

Zusammenfassung der Selektionskriterien für RCT mit Vandetanib für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Vandetanib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1 Patientenpopulation	Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht	Die Studienpopulation ist nicht wie definiert.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	
2 Intervention	Behandlung mit Vandetanib 300 mg einmal täglich oral	Die Intervention ist nicht wie definiert.
3 Vergleichstherapie	Cabozantinib in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformationen	Die Vergleichstherapie ist nicht wie definiert.
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet.	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet.
5 Studiendesign	Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie.	Die Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Studie.
6 Publikationstyp	Eine Vollpublikation, der Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht ist verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Nur ein Review, Abstract oder Kongress-Poster ist verfügbar.
7 Registereintrag	/	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) <i>[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library^a]</i>

EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; WHO: *World Health Organization*

a: In der Literaturdatenbank der Cochrane Library sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Gemäß Anforderungen der Dossievorlage wird eine separate Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und der *International Clinical Trials Registry Platform* der *World Health Organization* (WHO ICTRP) gefordert. Entsprechende Treffer sollten über die Suche in den Studienregistern identifiziert werden können, sodass sie im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen werden können. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand dieses Selektionskriteriums ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 wurde am 17.08.2021 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine

Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Eine Suche in weiteren Datenbanken erfolgte nicht.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Die Suche wird in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP) und in dem Studienregistern EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) durchgeführt. Für Studien, die in die Ergebnisdarstellung eingeschlossen wurden, wurde zusätzlich im Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem eine Recherche durchgeführt. Eine zusätzliche Recherche in themenspezifischen Registern wurde nicht durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt. Die Suche wurde vom 17.08.2021 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert, die Vandetanib mit der zVT Cabozantinib vergleicht. Die unter Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend dargestellte nicht-interventionelle Studie 104 ist für die Beantwortung der dem Dossier zugrundeliegenden Fragestellung nicht geeignet und wird daher nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus den genannten Gründen ist eine Suche auf der Internetseite des G-BA nicht vorgesehen und wurde entsprechend nicht durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nach der Entfernung von Dubletten wurden die Studien aus den Treffern in den medizinischen Datenbanken und den Studienregistern unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgewählt. Zunächst wurden in einem ersten Schritt die Treffer ausgeschlossen, die bei Sichtung der Titel und Abstracts eindeutig die Einschlusskriterien nicht erfüllten bzw. die Ausschlusskriterien erfüllten. Anschließend wurden die verbleibenden Treffer, die nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten, im Volltext gesichtet.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Wenn sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen und ggf. unter Hinzuziehen einer dritten Person geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen. Zunächst wurde auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig eingestuft. Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurden dabei grundsätzliche Aspekte wie das Studiendesign (z. B. kontrolliert, randomisiert, offen) und spezifische Aspekte der Studie (z. B. Verblindung und Verdeckung der Gruppenzuteilung) bewertet. Im Anschluss erfolgte für randomisierte Studien eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt.

Für die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte, nicht-interventionelle Studie 104 wurde eine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen, auch wenn deren Ergebnisse nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen wurden. Entsprechend der Anforderungen des G-BA und das Nutzendossier wurden Aspekte wie z. B. die Umsetzung des ITT-Prinzips und der Umgang mit fehlenden Werten berücksichtigt. Generell wird das studienspezifische Verzerrungspotenzial für nichtkontrollierte Studien als „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt in der Regel ebenfalls als „hoch“ bewertet. Bei der Bewertung der in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten nicht interventionellen Beobachtungsstudie wurde der klinische Studienbericht herangezogen. Das Ergebnis ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ 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.

Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen zur Methodik der Studien sollen für RCT den Anforderungen des CONSORT-Statements Items #2b bis #14 entsprechen. RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zur zVT Cabozantinib nicht vor (s. Abschnitt 4.3.1.1.5). Bei der unter Abschnitt 4.3.2.3 ergänzend dargestellten Studie 104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle Beobachtungsstudie. Für diesen Studientyp ist das STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) -Statement konzipiert [12, 13]. Entsprechend werden für die Darstellung des Studiendesigns der Studie 104 die Items #2 bis #13 des STROBE-Statements verwendet (siehe Anhang 4-E).

Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten wurde mit Amendment 2 der retrospektive Einschluss von Patienten aus der Zulassungsstudie D4200C00058 (Studie 58) erlaubt. Aus Gründen der Transparenz wird die Methodik der Zulassungsstudie D4200C00058 ebenfalls im Anhang 4-E dargestellt. Da es sich bei der Studie 58 um eine RCT handelt, wird das Studiendesign und die Methodik gemäß Items #2b bis #14 des CONSORT-Statements dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und 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)

⁶ 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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

In der systematischen Literaturrecherche wurde keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert, die Vandetanib direkt mit der zVT Cabozantinib vergleicht. Der Beschluss zu Vandetanib nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2013-03-15-D-059) wurde vom G-BA bis zum 01.10.2021 befristet. Befristungsgrund war, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der befristeten Zulassung gemäß Art. 14. Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 von der EMA verpflichtet wurde, weitere klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorzulegen, die aus Sicht des G-BA für die Bewertung des Nutzens von Vandetanib gemäß § 35a relevant sein könnten. Gefordert wurde von der EMA u. a. die Durchführung einer Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Patienten mit positivem und negativem RET-Mutationsstatus vergleicht; Befristungsaufgabe des G-BA war die Vorlage der entsprechenden Studienergebnisse. Um der Befristungsaufgabe des G-BA nachzukommen, werden die Ergebnisse dieser Studie (Studie 104) im Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers dargestellt. Da diese Ergebnisse jedoch keinen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib ermöglichen, werden sie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Patientencharakteristika

Im Rahmen der im Dossier ergänzend dargestellten Studie 104 wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in der Studie eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit symptomatischem, aggressivem, nicht resektablem lokal fortgeschrittenem/metastasierendem MTC umfassend zu beschreiben. Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit positivem als auch Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus.

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Größe und Gewicht

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Vitalparameter

- Medizinische Vorgeschichte
- Begleiterkrankungen
- MTC-Krankheitscharakteristika
 - Zeit von der Erstdiagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (Vandetanib)
 - Zeit von der Diagnose des nicht resektablen lokal fortgeschrittenen/metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (Vandetanib)
 - Aktuelles Stadium des medullären Schilddrüsenkarzinoms
 - Zeit von der letzten Bestimmung der Progression bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (Vandetanib)
 - Beurteilung des sporadischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen/metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms (klinische Verschlechterung, Symptome, Calcitonin (CTN) und/oder karzinoembryonisches Antigen (CEA) Verdopplungszeit, Änderung des Tumolvolumens, andere)
 - Längster Durchmesser der Hauptläsion
 - Begründung, warum keine Läsion mehr messbar war: Tumor zu groß, um ihn genau zu vermessen / Tumor zu klein, um ihn genau zu vermessen / nicht auswertbar
 - Lokalisation der Erkrankung: lokal fortgeschritten / metastasierend / beides
 - Bekannte Stellen der lokal fortgeschrittenen und metastasierenden Erkrankung
- Begleitmedikation und vorangegangene Medikation
- RET-Mutationsstatus (Ursprung der Probe, Assaytyp, analysierte Exons)
- Symptome zu Baseline
- Calcitonin Test und karzinoembryonisches Antigen zu Baseline
- Bisherige Krebstherapie (inklusive Ansprechen und Gründe für das Nichtansprechen)
- Opioidgebrauch (Schmerzmedikation)

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der Studie 104 zum RET-Mutationsstatus wurden gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Es wurden die Ergebnisse bezüglich der im Folgenden aufgeführten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie 104 nicht erfasst.

- **Mortalität**
 - Anzahl der Todesfälle (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst)
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben
 - Tumoransprechen (Rate des Gesamtansprechens (*Objective Response Rate*, ORR), Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR), Dauer des Ansprechens (*Duration of response*, DOR), bestes Ansprechen (*Best Objective Response*, BOR), Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR))
- **Verträglichkeit**
 - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)
 - Schwere UE Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - UEs von besonderem Interesse: QT-Intervall-Verlängerung

Da die Befristung des Beschlusses zu Vandetanib auf ausstehenden Daten zum RET-Mutationsstatus beruhte, werden neben den aus Sicht des G-BA direkt patientenrelevanten Endpunkten auch solche Endpunkte berichtet, die eine Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Erwachsenen mit positivem und mit negativem RET-Mutationsstatus gewährleisten. Dieses Vorgehen ist für eine transparente Darstellung der Ergebnisse sachgerecht.

Mortalität

Patientenrelevanz

Bei dem fortgeschrittenem und metastasiertem MTC handelt es sich um eine tödlich verlaufende Erkrankung. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt nach Behandlung durchschnittlich bei 60-70% [14], bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40% mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2-3 Jahren [15, 16]. Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [17].

Operationalisierung

In der Studie 104 wird die Mortalität im Rahmen der Sicherheit (Anzahl der Todesfälle während der Studie, mit Angabe der Nebenwirkungen, die zum Tod führten) dokumentiert. Die Anzahl/der Anteil der Todesfälle bezieht sich daher auf die Sicherheitspopulation.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

In der onkologischen Therapie stellt ein Herauszögern des Fortschreitens der Erkrankung und der damit verbundenen Symptomatik eines der wichtigsten Therapieziele dar [14]. Innerhalb des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS. Der Endpunkt PFS ist darzustellen, denn er zählt als Funktion der Wachstumsrate des Tumors und der Wirksamkeit des untersuchten Präparates zu den aussagekräftigsten Endpunkten [18], um die Effektivität einer eingesetzten Behandlung während des beobachteten Therapiezeitraums zu bewerten. Der nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS stützte im vorangegangenen Verfahren (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) das Ergebnis zum Zusatznutzen [1] und wird daher hier ebenfalls dargestellt.

Operationalisierung

Das PFS ist definiert als der Zeitraum von des Behandlungsstarts bis zur radiologischen Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt gemäß der vorhergehenden Festlegung im Studienprotokoll anhand der RECIST Kriterien. Das PFS wurde nach 3, 6, 9, 12, 18 und nach 24 Monaten bestimmt.

Tumoransprechen

Der Endpunkt Tumoransprechen setzt sich aus der ORR, dem BOR, der DCR, der DOR und der TTR zusammen.

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der metastasierten Situation stellt die **ORR** als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und die Beobachtung des Ansprechens der Therapie sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar. Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen, oder partielles Ansprechen als BOR zeigen [19]. Die ORR misst dabei die Verringerung der Tumorlast und umfasst sowohl komplettes als auch partielles Ansprechen, allerdings nicht den Stillstand der Erkrankung [20, 21] und ist damit ein Parameter für reduzierte Morbidität.

Die **DCR** ist ein Maß für die Krankheitsstabilisierung und berücksichtigt über die Patienten mit partieller oder kompletter Remission hinaus auch diejenigen Patienten, die durch die Therapie über einen längeren Zeitraum eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erleben dürfen.

Die **DOR** misst den Zeitraum, für den eine erreichte Tumorantwort (komplette oder partielle Remission) bestehen bleibt. Die Zeit bis zum Ansprechen gibt die Zeit bis zur ersten

dokumentierten Reaktion an und wird daher ausschließlich für Patienten angegeben, die ein Ansprechen des Tumors zeigen.

Operationalisierung

Zur Bewertung der Endpunkte zum Tumoransprechen wurden die RECIST (Kriterien verwendet. Für die Patienten aus der Zulassungsstudie (Studie 58) wurden die Kriterien nach RECIST 1.0 herangezogen. Neu in die Studie 104 eingeschlossene Patienten wurden nach RECIST 1.1 beurteilt. Die TTR (in Tagen) wurde gemessen ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Vandetanib bis zur ersten dokumentierten Reaktion. Die DOR wurde definiert als Zeitraum vom kompletten oder partiellen Ansprechen (abhängig davon, welches Ereignis zuerst eintritt) bis zum Zeitpunkt der Progression, oder bis zum Tod.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien standardmäßig erfasst und sind in der Regel patientenrelevant. Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch unerwünschte auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Dennoch sind nicht alle unerwünschten Ereignisse patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind. Für die Studie 104 werden jegliche UE, SUE und UE vom Schweregrad ≥ 3 dargestellt.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von unerwünschten Ereignissen (UE), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit auftraten, unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation erfasst. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE, zu schweren UE (UE vom Grad ≥ 3 nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE und UEs von besonderem Interesse (Verlängerung des QT-Intervalls). Alle UE wurden nach dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* kodiert (Version 22.1).

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 Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁸ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da keine direkt vergleichenden randomisierten, kontrollierten Studien zum Vergleich von Vandetanib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib identifiziert werden konnten, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wird keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse der im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten nicht interventionellen Beobachtungsstudie 104 werden aufgrund des Studiendesigns als hoch verzerrt eingestuft. Die Studie 104 wird nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es war keine Sensitivitätsanalyse geplant und eine Sensitivitätsanalyse würde die Aussagekraft nicht beeinflussen.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde keine RCT im Anwendungsbiet identifiziert, die Vandetanib mit der zVT Cabozantinib vergleicht. Für die nichtinterventionelle Studie Studie 104, die auf Anforderung der EMA durchgeführt wurde, waren *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung von Vandetanib als methodisch und inhaltlich nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Vandetanib geschlechts- oder altersspezifisch ist.
- Die Patientenzahlen sind für eine Subgruppenanalyse zu gering. In der Studie 104 konnten nur 91 Patienten in der Sicherheitspopulation und 75 für die Beurteilung der Wirksamkeit (davon 55 mit positivem RET-Mutationsstatus und 20 mit negativem RET-Mutationsstatus) eingeschlossen werden.
- Alle Patienten weisen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf (inoperables, rezidiertes oder metastasiertes MTC), sodass keine weitere valide Einteilung nach Krankheitsschwere in dieser Indikation vorgenommen werden kann.

Entsprechend wird im vorliegenden Dossier auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche von Vandetanib mit der zVT durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie 58	ja	nein ^a	laufend	Studienende: 14 Monate nach Einschluss des letzten prospektiv eingeschlossenen Patienten oder nach 10 Ereignissen pro Arm	Vandetanib 300 mg (Dosisreduktion bis 100 mg möglich), Placebo
a: Die Studie 58 wurde von AstraZeneca durchgeführt. Im Jahr 2015 wurden die Rechte für die klinische Entwicklung von Vandetanib an Sanofi übertragen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-2 geben den Stand vom 09.08.2021 an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie 58	Kein Vergleich mit der zVT Cabozantinib

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.

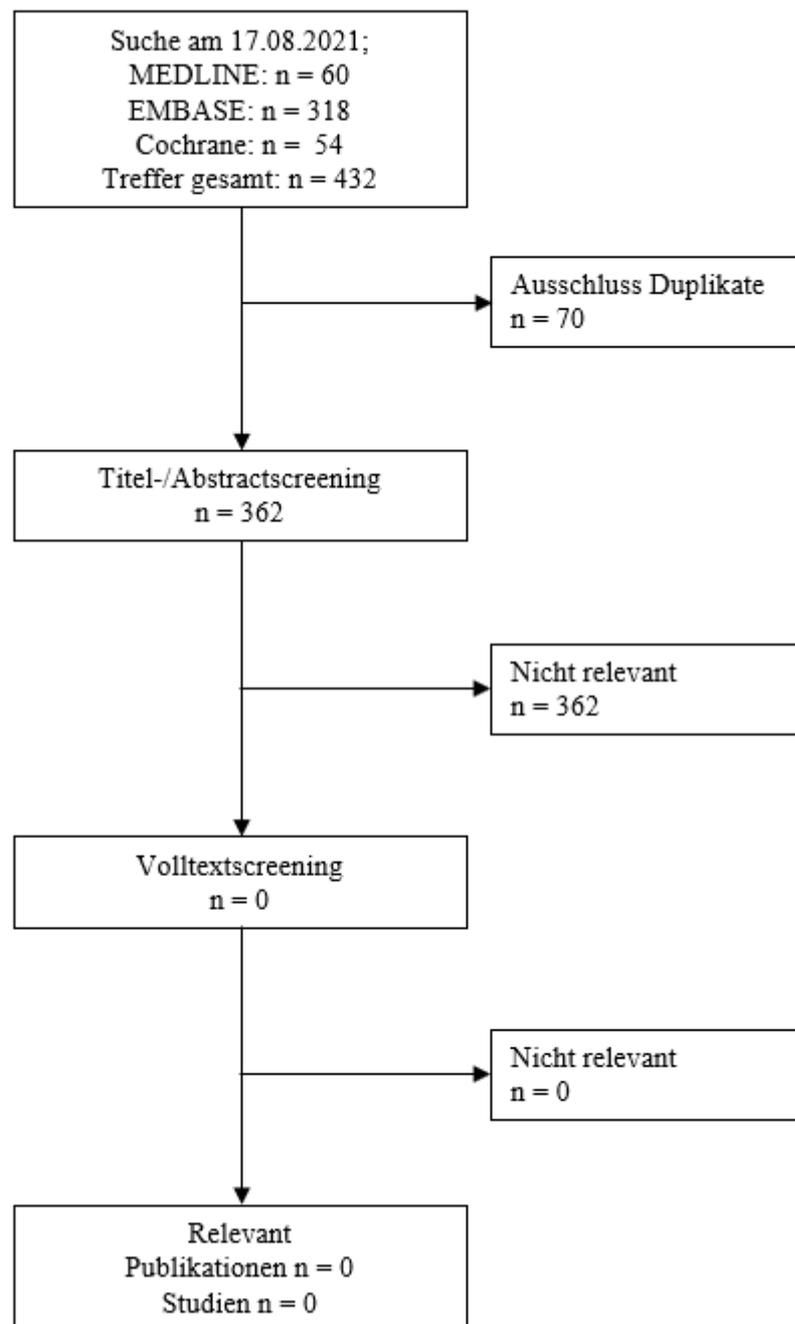


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Vandetanib

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 17.08.2021 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dokumentes nicht länger als 3 Monate zurück.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 wurde am 17.08.2021 in den Studienregistern EU-CTR, ICTRP und clinicaltrials.gov durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Eine Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nicht durchgeführt, da keine relevanten Studien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden (s. Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3).

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-7: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d. h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

Nicht zutreffend.

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 4-10: 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			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Studie						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Nicht zutreffend.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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.**

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

Tabelle 4-18: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
	Nicht zutreffend.

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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-25: 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>
Nicht zutreffend.				

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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

In den folgenden Abschnitten werden entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA, Methodik und Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie 104 dargestellt. Diese Studie ist zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Frage nach dem Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib nicht geeignet. Entsprechend werden die Ergebnisse der Studie 104 auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber Cabozantinib herangezogen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zur Darstellung weiterer Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D42000C00104 (Studie 104)	nein ^a	Ja ^b	abgeschlossen	2/2014 – 12/2020	Vandetanib (RET-positive Patienten und RET-negative Patienten)
a: Die Studie 104 wurde auf Anfrage der EMA im Rahmen der bedingten Zulassung durchgeführt.					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
b: Die Studie wurde von AstraZeneca initiiert. Der erste Patient wurde am 17.02.2014 eingeschlossen. Im Jahr 2015 wurden die Rechte für das Entwicklungsprogramm von Vandetanib an Sanofi übertragen. Seit diesem Zeitpunkt wurde der Studiencode OBS14778 von Sanofi verwendet.					

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.

Die Informationen in Tabelle 4-26 bilden den Studienstatus zum 09.08.2021 ab.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

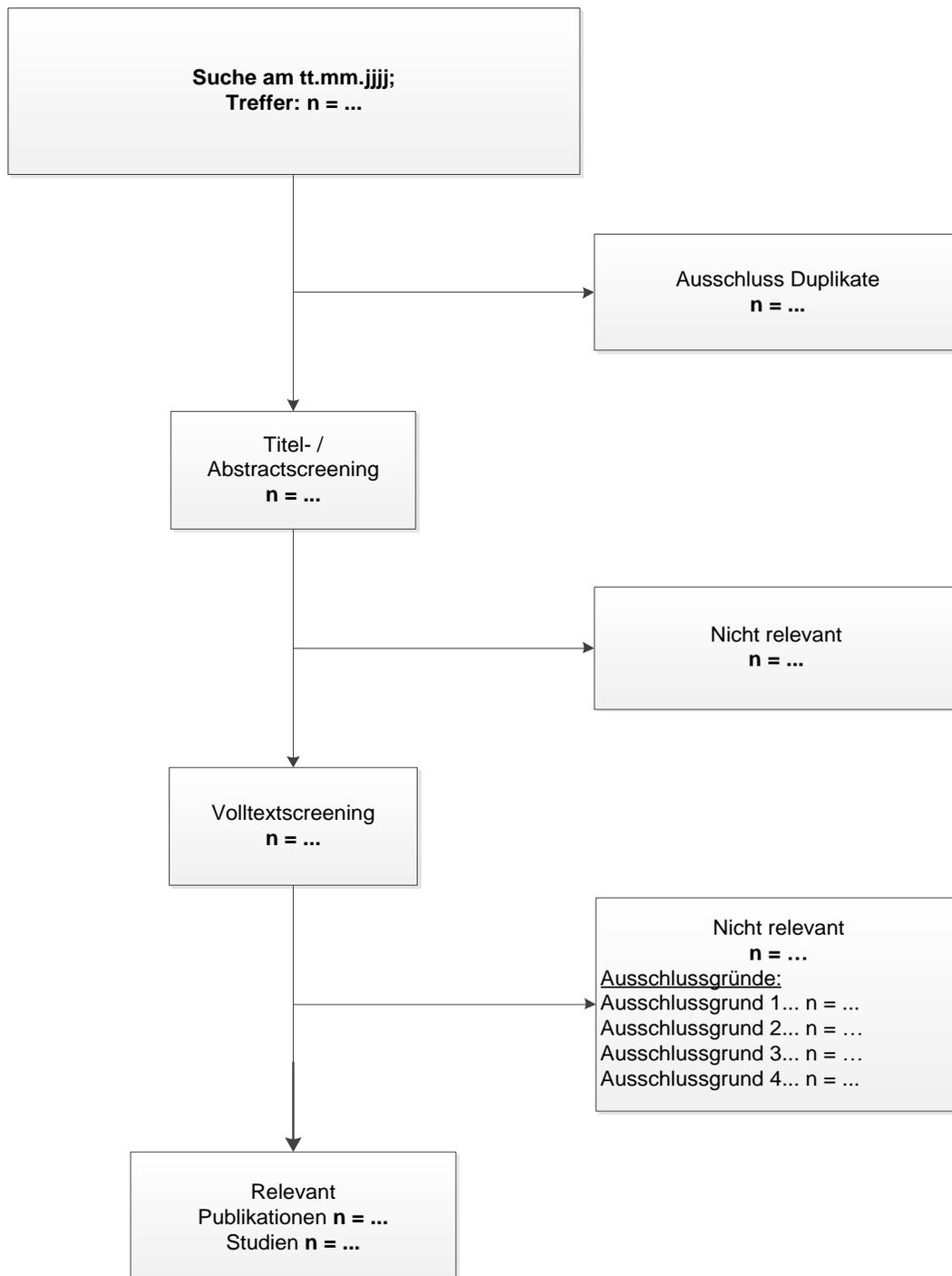


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche Suche nach weiteren Untersuchungen

Die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse der nichtinterventionellen Beobachtungsstudie 104 dienen der Darstellung der neuen klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus im Vergleich zu Patienten mit RET-positivem Mutationsstatus entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA [1].

Die Studie eignet sich nicht zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 spezifizierten Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib und wird daher auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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 im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse der nichtinterventionellen Beobachtungsstudie 104 dienen der Darstellung der neuen klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus im Vergleich zu Patienten mit RET-positivem Mutationsstatus entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA [22].

Die Studie eignet sich nicht zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 spezifizierten Fragestellung nach dem Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib und wird daher auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen in Studienregistern durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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.

Es wird ausschließlich die Studie 104 dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
nicht kontrollierte, nicht interventionelle Beobachtungsstudie						
Studie 104	ja	ja	nein	ja [19]	ja [23-25]	nein
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen und auswertbaren Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 104	Nicht interventionelle, offene Beobachtungsstudie	Patienten mit symptomatischem, aggressivem, nicht resektablem lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullärem Schilddrüsenkarzinom	<u>Wirksamkeitsauswertung:</u> RET-positive Patienten: (n = 55) RET-negative Patienten (n = 20)	Nachbeobachtung (Durchschnitt): RET-positiv: 24 Monate RET-negativ: 29 Monate Interimsbericht 14.07.2019 1. Datenschnitt: 10.02.2020 Finaler Datenschnitt: 17.12.2020 (Ende der Studie im Juli 2020 nach Abstimmung mit der EMA)	Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Luxemburg, Niederlande, Spanien, UK) 2/2014 – 12/2020	ORR, DCR, PFS, DOR, BOR, TTR, unerwünschte Ereignisse
RET: <i>REarranged during Transfection</i> ; ORR: Rate des Gesamtansprechens (<i>Objective Response Rate</i>); DCR: Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>); BOR: bestes Ansprechen (<i>Best Objective Response</i>); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>)						

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

Studie	RET-positive Patienten	RET-negative Patienten
Studie 104	<p>Es handelt sich um eine Post-Authorization Safety Study (PASS), die als nicht interventionelle Beobachtungsstudie durchgeführt wurde. Folgende Dosierungen waren erlaubt: 300 mg Vandetanib p.o. täglich bei retrospektiv aus der Zulassungsstudie (Studie 58) eingeschlossenen Patienten und bei prospektiv eingeschlossenen Patienten (bei beeinträchtigter Nierenfunktion konnte die Startdosis auf 200 mg Vandetanib reduziert werden).</p> <p>Bei retrospektiv eingeschlossenen Patienten war eine Einnahme gemäß der SmPC nicht gesichert.</p>	
RET: <i>REarranged during Transfection</i> ; SmPC: <i>Summary of Product Characteristics</i> ; PASS: <i>Post-Authorization Safety Study</i>		

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

Populationscharakteristika Population zur Untersuchung der Wirksamkeit	Studie 104	
	RET-positiv N = 55	RET-negativ N = 20
Alter [Jahre]		
N	55	20
Mittelwert (SD)	47,5 (14,45)	57,5 (11,67)
Median	45	56,5
Min; Max	20; 76	39; 77
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	36 (65,5)	11 (55,0)
Weiblich	19 (34,5)	9 (45,0)
Ethnische Abstammung (%)		
Weiß	51 (92,7)	17 (85)
Schwarz	1 (1,8)	0
Asiatisch	3 (5,5)	0
Andere	0	2 (10)
Nicht berichtet	0	1 (5)
Körpergröße [cm]		
N	54	19
Mittelwert (SD)	171,4 (11,89)	170,2 (9,25)
Gewicht [kg]		
N	55	19
Mittelwert (SD)	73,1 (17,88)	74,0 (17,93)
Krankheitsstadium [n (%)]		

Populationscharakteristika Population zur Untersuchung der Wirksamkeit	Studie 104	
	RET-positiv N = 55	RET-negativ N = 20
I	0	1 (5)
II	1 (1,8)	0
III	0	1 (5)
IVa	6 (10,9)	1 (5)
IVb	2 (3,6)	0
IVc	46 (83,6)	16 (84,2)
unbekannt	0	1 (5)

SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Studie; kg: Kilogramm

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie 104 ist die einzige Studie, die im vorliegenden Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Vandetanib dargestellt wird, um der Befristungsaufgabe des G-BA nachzukommen.

Studienziel

Die Studie 104 wurde durchgeführt, um die Befristungsaufgabe der EMA im Rahmen der bedingten Zulassung von Vandetanib in der Indikation des symptomatischen, aggressiven, sporadischen, nicht resektablen lokal fortgeschrittenen/metastasierenden Schilddrüsenkarzinoms zu erfüllen. Ziel dieser Studie war es, das positive Nutzen/Risiko Verhältnis von Vandetanib in der Dosisierung 300 mg im Versorgungsalltag sowohl für Patienten mit RET-positivem, als auch für Patienten mit RET-negativem Mutationsstatus zu bestätigen.

Der klinische Nutzen von Vandetanib bei Patienten mit symptomatischem, aggressiven, sporadischen, nicht resektablen lokal fortgeschrittenen/metastasierenden MTC wurde bereits in der Zulassungsstudie (Studie 58) nachgewiesen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter

Vorteil für Vandetanib im PFS, der sowohl durch eine hohe Ansprechrate als auch eine deutlich verlängerte Dauer des Ansprechens unterstützt wurde. Basierend auf den Ergebnissen der Studie 58 wurde im Verfahren D-059 vom G-B ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der damaligen zVT *Best Supportive Care* (BSC) vergeben.

Studiendesign

Bei der Studie 104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle Beobachtungsstudie nach Zulassung (PASS) um die Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Patienten mit symptomatischem, aggressiven, sporadischen, nicht resektablen lokal fortgeschrittenen/metastasierenden MTC im Versorgungsalltag zu bestätigen. Die Studie wurde an 30 Studienzentren durchgeführt. Da sich die Rekrutierung von Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus wegen der Seltenheit der Erkrankung als schwierig erwies, wurde ein retrospektiver Einschluss der Probanden erlaubt, sowie die Auswertung von Teilnehmern aus der RCT D4200C00058 (Studie 58), bei denen der RET-Status in der Studie 58 noch unbekannt war und für den Einschluss in die Studie 104 erneut analysiert wurde. Ursprünglich war eine Studiengröße von 80 Probanden geplant (40 RET-positiv und 40 RET-negativ).

Am 28.02.2019 wurde die Größe der Probandenpopulation in Abstimmung mit der EMA auf 20 - 25 Patienten mit RET-negativem Mutationsstatus und 20 bis 25 Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus eingeschränkt und die retrospektive Rekrutierung sowie der Einschluss von Teilnehmern aus der Studie 58 erlaubt (siehe Amendment 02 des Studienprotokolls [23]).

Patientenpopulation

In der Studie 104 wurden 97 erwachsene Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein histologisch diagnostiziertes MTC und eine messbare Erkrankung. Zudem durften keine Kontraindikationen für die Behandlung mit Vandetanib vorhanden sein, die Patienten mussten mindestens eine Dosis Vandetanib erhalten haben und der RET-Mutationsstatus musste bekannt sein.

Von den 97 eingeschlossenen Patienten hatten 91 (93,8 %) mindestens eine Dosis Vandetanib erhalten und wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Von den 97 gescreenten Patienten waren 75 (77,3 %) der Patienten geeignet für die Wirksamkeitsauswertungen und 22 (22,7 %) der Patienten nicht geeignet für die Wirksamkeitsauswertung (15 (15,5 %) ohne RECIST-Auswertung zu Baseline, 6 (6,2 %) erfüllten nicht die Einschlusskriterien, und 1 (1,0 %) Patient erhielt nicht mindestens 1 Dosis Vandetanib). Von den 75 Patienten, die in die Wirksamkeitsauswertung eingeschlossen wurden, hatten 55 Patienten ein RET-positiven Mutationsstatus und 20 Patienten einen RET-negativen Mutationsstatus.

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer betrug bei den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus 24 Monate und 29 Monate bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus. Von den

75 Patienten, die in die Auswertung der Wirksamkeit mit eingingen, brachen 41 vor Ende der Studie die Teilnahme ab.

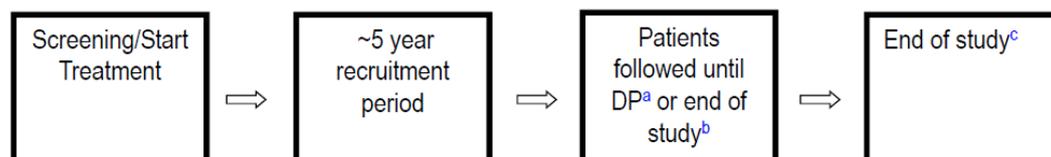
Endpunkte

In der Studie 104 wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit untersucht.

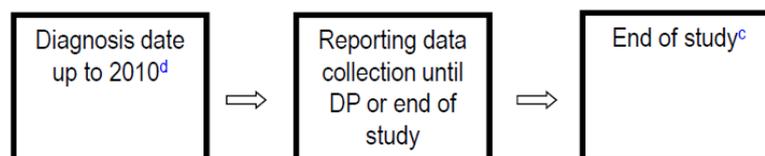
Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus betrug 45 Jahre [Min: 20; Max: 76], das der Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus 56,5 Jahre [Min: 39; Max: 77], die Geschlechterverteilung war 65,5 % männlich/34,5 % weiblich bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und 55,0 % männlich/45,0 % weiblich bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus. Der Großteil der Patienten hatte eine weiße Hautfarbe (92,7 % der RET-positiven Patienten und 89,5 % der RET-negativen Patienten). Die Krankheitscharakteristik der Patienten war heterogen. Die Zeit zwischen der Diagnose eines sporadischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen/metastasierenden MTC und der ersten Dosis Vandetanib betrug bei den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus im Median 5,5 Monate, bei RET-negativen Patienten im Median 17,0 Monate. Die mediane Zeit zwischen der letzten Progression und der ersten Dosis Vandetanib betrug bei den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus im Median 1,97 Monate und bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus 5,6 Monate. Eine Thyreoidektomie wurde vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits bei 87,3 % der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und bei 90,0 % der Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus durchgeführt. Alle 75 Patienten in der Studie 104 erhielten eine Begleitmedikation.

Prospective patients



Retrospective patients



^a DP = Disease progression

^b Whichever occurs first

^c End of study was defined as 14 months after the last prospective patient had been enrolled in the study and when at least 10 events in each treatment group had been observed. If all patients had progressed prior to 14 months after the last patient was recruited, the study was stopped.

^d Diagnosis could be as early as 1995-2000, but the centers were requested to search for RET negative MTC patients in their databases and consider recruitment using 2010 as a cutoff, without any limitation for the date of diagnosis.

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie 104 – weitere Untersuchungen

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da es sich bei der Studie 104 um eine europäische nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, die der aktuellen Verschreibungspraxis der Ärzte entspricht, wird der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie 104 gut abgebildet. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt. Die Patientencharakteristika (Ethnie, Alter, etc.) sind daher mit der deutschen Bevölkerungsgruppe vergleichbar.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungsssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 104	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Ja	^b
a: Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie							
b: Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nur für RCT							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in Tabelle 4-34 dargestellte Bewertung des Verzerrungspotenzials leitet sich aus den in Anhang 4-E dargestellten Angaben zu der Studie 104 ab. Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene für nicht interventionelle Beobachtungsstudien wird generell als hoch bewertet. Dementsprechend ist keine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgesehen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	PFS	Tumoransprechen	Unerwünschte Ereignisse
Studie 104	ja	ja	ja	ja

Die im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse der Studie 104 werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
104	In der Studie 104 wird die Mortalität im Rahmen der Sicherheit (Anzahl der Todesfälle während der Studie, mit Angabe der Nebenwirkungen, die zum Tod führten). Die Anzahl/der Anteil der Todesfälle bezieht sich daher auf die Sicherheitspopulation.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 104 als hoch bewertet, da es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ ist nur für RCT vorgesehen.

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.

Da es sich bei der Studie 104 um eine europäische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, die der aktuellen Verschreibungspraxis der Ärzte entspricht, wird der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie 104 gut abgebildet. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt und die Übertragbarkeit auf den

deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Der Endpunkt Mortalität ist für die Studie 104 in Tabelle 4-37 dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie 104	Anzahl Patienten n (N = 91) ^a	Patienten mit Ereignis n (%)
RET-positiv	64	20 (31,3)
RET-negativ	27	7 (25,9)

a: Da die Mortalität im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst wurde, beziehen sich die Angaben auf die 91 Patienten in der Studienpopulation zur Untersuchung der Sicherheit.

Insgesamt verstarben 27 Patienten, davon 20 mit RET-positivem Mutationsstatus und 7 mit RET-negativem Mutationsstatus. Als Todesursachen wurden UE bei 4 Patienten angegeben, davon hatten 3 einen positiven RET-Mutationsstatus, und 1 Patient einen negativen RET-Mutationsstatus. Zwei der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus, die an einer UE verstarben, hatten eine Progression der Erkrankung, die als nicht mit Vandetanib zusammenhängend bewertet wurde. Ein weiterer Patient mit positivem RET-Mutationsstatus aus der Studie 58 verstarb an Herzversagen und akuter Arrhythmie (beide UE im Zusammenhang mit Vandetanib) und der Patient mit negativem RET-Mutationsstatus, der an einer UE verstarb, die nicht im Zusammenhang mit Vandetanib stand, erlitt eine Lungenentzündung. Bei den 23 Patienten, für die kein UE als Todesursache angegeben wurden, hatten 17 Patienten einen RET-positiven Mutationsstatus und 6 Patienten einen RET-negativen Mutationsstatus. Von diesen 23 Patienten war bei 5 Patienten (alle mit positivem RET-Mutationsstatus) das MTC die Todesursache, Ateminsuffizienz und eine zugrundeliegende Erkrankung wurde bei jeweils einem Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus als Todesursache berichtet. Bei 10 Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und bei 6 Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus war die Todesursache unbekannt.

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

4.3.2.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-38: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
104	Das PFS ist definiert als der Zeitraum von des Behandlungsstarts bis zur radiologischen Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt gemäß der vorhergehenden Festlegung im Studienprotokoll anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1, bzw. Version 1.0 für die retrospektiven Patienten der Studie 58). Das PFS wurde nach 3, 6, 9, 12, 18 und nach 24 Monaten bestimmt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 104 als hoch bewertet, da es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ ist nur für RCT vorgesehen.

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.

Da es sich bei der Studie 104 um eine europäische nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, die der aktuellen Verschreibungspraxis der Ärzte entspricht, wird der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie 104 gut abgebildet. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Progressionsfreies Überleben ist operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien Version 1.1 (bzw. Version 1.0 für Patienten aus der Studie 58) oder Tod jeglicher Ursache. Die RECIST-Kriterien sind ein internationales valides Messinstrument, wodurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsraum gegeben ist.

Die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben sind in Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 dargestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben lag sowohl bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus, als auch bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus bei 24,64 Monaten und war damit nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen

PFS	Anzahl Patienten (N = 75)	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] (95 %-KI)
Studie 104				
RET-positiv	55	36 (65,5)	19 (34,5)	24,64 (15,639; 31,803)
RET-negativ	20	14 (70,0)	6 (30,0)	24,64 (9,922; 59,466)
RET: REarranged during Transfection; KI: Konfidenzintervall;				

Tabelle 4-40: Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) - weitere Untersuchungen

PFS	RET-positiv (95%-KI)	RET-negativ (95%-KI)
Studie 104		
3-Monats-PFS	0,92 (0,811; 0,971)	1,00 (NE; NE)
6-Monats-PFS	0,87 (0,742; 0,935)	0,94 (0,666; 0,992)
9-Monats-PFS	0,79 (0,653; 0,878)	0,83 (0,552; 0,941)
12-Monats-PFS	0,73 (0,590; 0,832)	0,77 (0,492; 0,906)
18-Monats-PFS	0,56 (0,415; 0,681)	0,59 (0,327; 0,780)
24-Monats-PFS	0,50 (0,359; 0,627)	0,59 (0,327; 0,780)
RET: <i>REarranged during Transfection</i> ; KI: Konfidenzintervall;		

Die Kaplan-Meier-Schätzer für das PFS (95 % KI) nach 3, 6, 9, 12, 18, und 24 Monaten für RET-positive and RET-negative Patienten sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Zum Studienende hatten 19 (34,5 %) RET-positive Patienten und 6 (30,0 %) RET-negative Patienten keine Progression. Damit sind keine Vor- oder Nachteile für Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus in Bezug auf den Endpunkt PFS erkennbar.

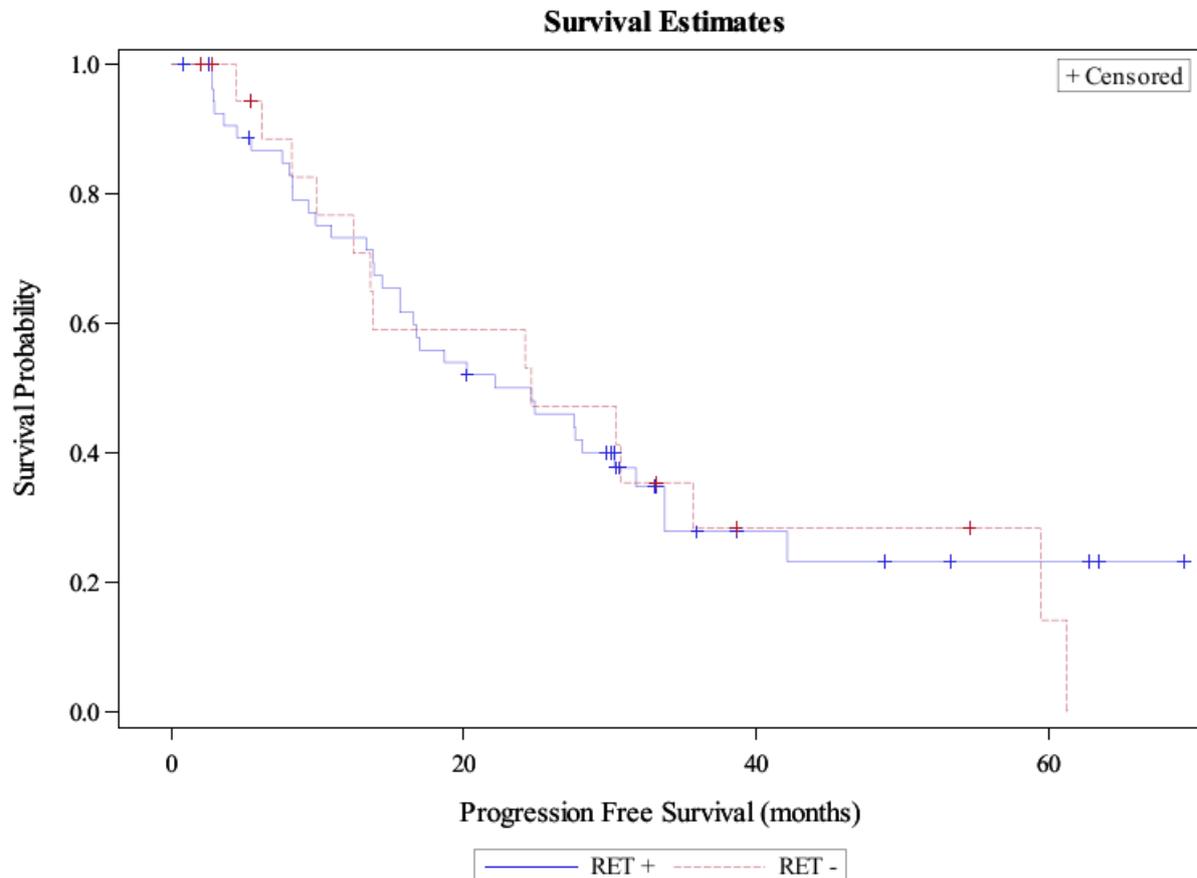


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben – weitere Untersuchungen (Quelle [23])

4.3.2.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Parameter	Operationalisierung
104		Die Parameter ORR, BOR, DCR, DOR und TTR werden unter dem Endpunkt „Tumoransprechen“ zusammengefasst. Alle Patienten, die für den Endpunkt Tumoransprechen auswertbar sind, haben zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß den RECIST-Kriterien und werden für die Auswertung herangezogen.
	ORR	Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen oder ein teilweises Ansprechen als bestes objektiven Ansprechen festgestellt wurde. Für die Bestimmung der objektiven Ansprechrates wurden die RECIST Kriterien (RECIST 1.1 für die Patienten aus der Beobachtungsstudie und RECIST 1.0 für die Patienten aus der Zulassungsstudie D4200C00058) zugrunde gelegt.
	BOR	Für das beste objektive Ansprechen sind folgende Ergebnisse möglich: komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Progression, nicht auswertbar. Das Ansprechen wurde mittels Bildgebung mindestens 4 Wochen nach der initialen Messung erhoben. Das beste objektive Ansprechen wurde unabhängig davon, ob es zu einem Therapieabbruch kam nach den RECIST Kriterien bewertet.
	DCR	Als Krankheitskontrolle wird eine stabile Erkrankung, ein komplettes oder ein partielles Ansprechen bezeichnet. Alle verfügbaren Tumorbewertungen wurden berücksichtigt, unabhängig von der nachfolgenden Therapie und der Therapie zum Zeitpunkt der Messung.
	DOR	Die Dauer des objektiven Ansprechens misst den Zeitraum, für den eine erreichte Tumorantwort (komplette oder partielle Remission) bestehen bleibt. Die Dauer des objektiven Ansprechens (in Tagen) wird gemessen ab dem ersten Zeitpunkt des Ansprechens (komplett oder partiell) bis zur ersten Progression.
	TTR	Die Zeit bis zum Ansprechen wurde definiert als Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung mit Vandetanib bis zum ersten dokumentierten Ansprechen.
ORR: Objektive Ansprechrates; BOR: Bestes objektives Ansprechen, DCR: Krankheitskontrollrate, DOR: Dauer des Ansprechens, TTR: Zeit bis zum Ansprechen.		

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 104 als hoch bewertet, da es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt. Eine weitere Detail-Bewertung

des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ ist nur für RCT vorgesehen.

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.

Da es sich bei der Studie 104 um eine europäische nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, die der aktuellen Verschreibungspraxis der Ärzte entspricht, wird der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie 104 gut abgebildet. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (objektive Ansprechrate) - weitere Untersuchungen

Objektive Ansprechrate (ORR)	Anzahl der Patienten (N = 75)	Patienten mit Ereignis n (%)	Objektive Ansprechrate (95 %-KI)
Studie 104			
RET-positiv	55	23 (41,8)	(28,7; 55,9)
RET-negativ	20	1 (5,0)	(0,1; 24,9)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (bestes objektives Ansprechen) - weitere Untersuchungen

Bestes objektives Ansprechen (BOR)	RET-positiv (N = 55) n (%)	RET-negativ (N = 20) n (%)
Studie 104		
Komplettes Ansprechen	2 (3,6)	0
Partielles Ansprechen	21 (38,2)	1 (5,0)
Stabile Erkrankung	24 (43,6)	17 (85,0)
Progress	4 (7,3)	1 (5,0)
Nicht erhebbar	4 (7,3)	1 (5,0)
Fehlende Information	0	0

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Krankheitskontrollrate) - weitere Untersuchungen

Krankheitskontrollrate (DCR)	Anzahl der Patienten (N = 75)	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Krankheitskontrollrate (95 %-KI)
Studie 104			
RET-positiv	55	47 (85,5)	(73,3; 93,5)
RET-negativ	20	18 (90,0)	(68,3; 98,8)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) - weitere Untersuchungen

Dauer des Ansprechens (DOR)	Anzahl der Patienten (N = 75)	Berücksichtigte Patienten* (%)	Median [Monate] (Min.; Max.)	Mittelwert [Monate] (SD)
Studie 104				
RET-positiv	55	13 (23,6)	21,88 (5,6; 33,0)	18,03 (9,437)
RET-negativ	20	1 (5,0)	5,53 (5,3; 5,3)	5,32 (N.A.)
*nur Patienten mit Ansprechen und darauffolgender Progression oder Tod wurden berücksichtigt (daher Abweichung von ORR und keine ITT-Auswertung).				

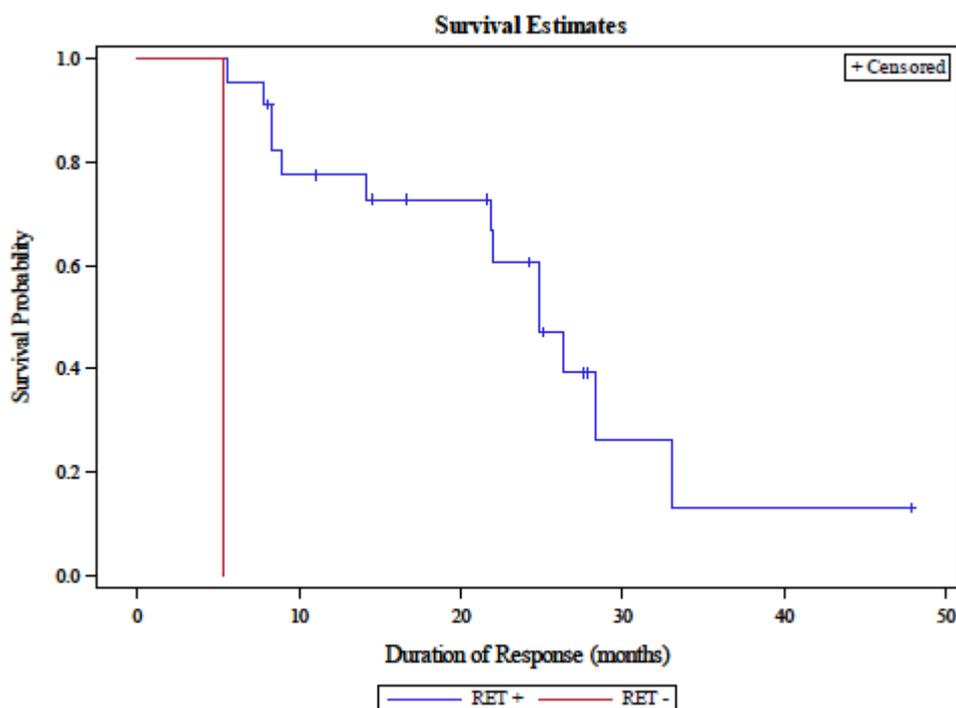


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für Tumoransprechen (Dauer des Ansprechens) – weitere Untersuchungen (Quelle [23])

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) - weitere Untersuchungen

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Anzahl der Patienten (N = 75)	Berücksichtigte Patienten* (%)	Median [Monate] (Min.; Max.)	Mittelwert [Monate] (SD)
Studie 104				
RET-positiv	55	23 (41,8)	5,52 (2,7; 30,7)	7,88 (7,505)
RET-negativ	20	1 (5,0)	8,34 (8,3; 8,3)	8,34 (N.A.)
*nur Patienten mit Ansprechen wurden berücksichtigt				

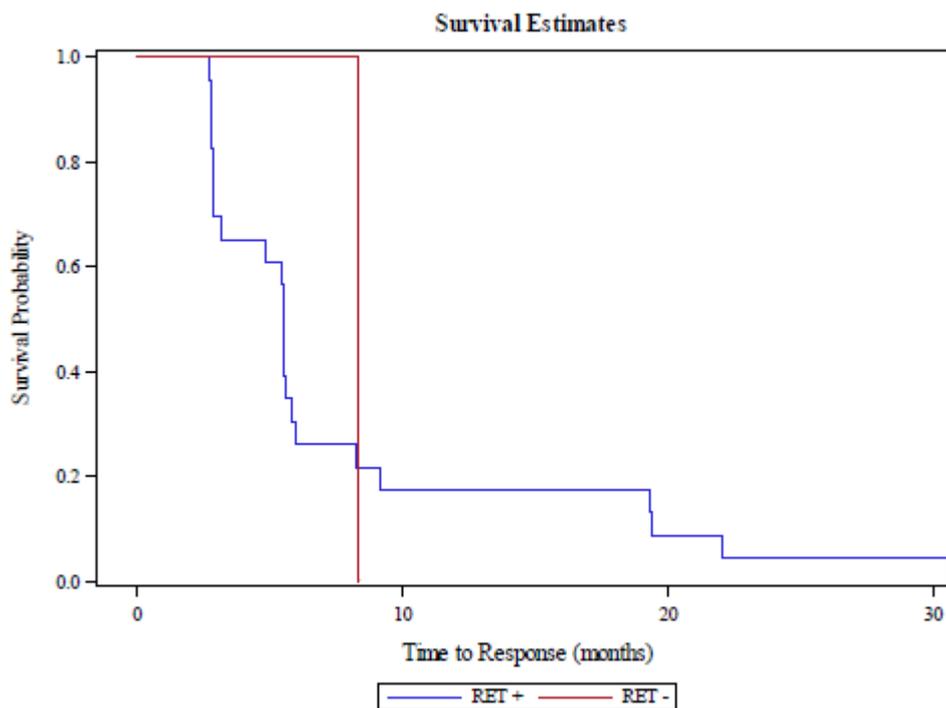


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen) – weitere Untersuchungen (Quelle [23])

Die mediane Beobachtungsdauer war für RET-positive Patienten 27,6 Monate (Spanne: 2,8 – 63,7) und für RET-negative Patienten 30,8 Monate (Spanne: 2,8 – 82,5). Die Auswertung der objektiven Ansprechrate zeigt, dass nur ein RET-negativer Patient (5 % der Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus) ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichte. Zieht

man zur näheren Betrachtung des Tumoransprechens jedoch zusätzlich das beste objektive Ansprechen heran, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen in der Gruppe der Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus zwar geringer ist, der Anteil der Patienten, die eine stabile Erkrankung erreichte, jedoch höher lag als bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus (RET-negativ: 85 % vs. RET-positiv: 43,6 %). Sowohl der Anteil der Patienten, bei denen eine Progression festgestellt wurde, als auch der Anteil der Patienten, bei denen das beste objektive Ansprechen nach RECIST nicht erhoben werden konnte, war nicht deutlich unterschiedlich zwischen den Gruppen (jeweils 7,3 % für RET-positiv und 5 % für RET-negativ). Für die Krankheitskontrollrate können ebenfalls keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen ist 5,5 Monate bei RET-positiven Patienten und 8,3 Monate für RET-negative Patienten. Die mediane Dauer des Ansprechens ist 24,9 Monate für RET-positive Patienten und 5,3 Monate für RET-negative Patienten.

Für den Endpunkt Tumoransprechen zeigen sich bei den Parametern ORR, BOR und DOR Unterschiede, die auf eine geringere Wirksamkeit von Vandetanib bei RET-negativen, im Vergleich zu RET-positiven Patienten hindeuten könnten. Allerdings zeigen sich in den anderen Parametern (DCR und TRR), die für den Endpunkt Tumoransprechen untersucht wurden, keine eindeutigen Unterschiede. Bei der Bewertung der Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie mit hohem Verzerrungspotential und einer durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt geringen Patientenzahl handelt.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-47: Operationalisierung der Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Parameter	Operationalisierung
Studie 104	Unerwünschte Ereignisse	<p>Unerwünschte Ereignisse wurde während der Studie für die prospektive Kohorte erfasst und retrospektiv für die RET-negativen Patienten erfasst, die in die retrospektive Kohorte eingeschlossen wurden (<i>Informed Consent Form</i> oder dem Beginn der Vandetanib-Behandlung, wenn kein <i>Informed Consent Form</i> vorlag) bis zum Ende der Beobachtungszeit.</p> <p>Alle UEs wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 22.1) erfasst und kodiert (<i>lower-level term</i> (LLT), <i>preferred term</i> (PT), <i>high-level term</i> (HLT), <i>high-level group term</i> (HLGT)).</p> <p>Definition</p> <p>UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE, das während oder nach der Behandlung auftrat. • Jegliches bestehendes UE, das sich während oder nach der Behandlung im Schweregrad verschlechtert hat <p>Schwerwiegende UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die zum Tod führten • die lebensbedrohlich waren • eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten • zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit führten • eine kongenitale Anomalie/Geburtsschaden waren oder • ein medizinisch wichtiges Ereignis waren <p>Darstellung im Dossier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE) • Gesamtrate schwerer UE mit CTCAE Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche wegen UE • UE von besonderem Interesse (QT-Intervall Verlängerung)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 104 als hoch bewertet, da es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, mit einer Einstufung in die Kategorien „hoch“ bzw. „niedrig“ ist nur für RCT vorgesehen.

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.

Da es sich bei der Studie 104 um eine europäische nicht interventionelle Beobachtungsstudie handelt, die der aktuellen Verschreibungspraxis der Ärzte entspricht, wird der Versorgungsalltag in Deutschland in der Studie 104 gut abgebildet. Die Studie wurde ausschließlich in europäischen Studienzentren durchgeführt und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE Gesamtraten) - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv	RET-negativ
	(N = 64)	(N = 27)
UE Gesamtraten	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Jegliche UE	63 (98,4)	24 (88,9)
Schwerwiegende UE (SUE)	20 (31,3)	6 (22,2)
UE nach CTCAE Grad ≥ 3	25 (39,1)	9 (33,3)
Therapieabbrüche wegen UE	10 (15,6)	6 (22,2)

UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CTCAE: *Common terminology criteria for adverse events*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (jegliche UE bei ≥ 10 % der Patienten) - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv	RET-negativ
	(N = 64)	(N = 27)
Jegliche UE SOC PT	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (68,8)	18 (66,7)
Diarrhoe	36 (56,3)	15 (55,6)
Übelkeit	11 (17,2)	5 (18,5)
Abdominalschmerzen	10 (15,6)	1 (3,7)
Erbrechen	6 (9,4)	3 (11,1)

Studie 104 Jegliche UE SOC PT	RET-positiv (N = 64)	RET-negativ (N = 27)
	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)
Schmerzen Oberbauch	6 (9,4)	3 (11,1)
Dyspepsie	5 (7,8)	4 (14,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (98,4)	24 (88,9)
Harnwegsinfektion	3 (4,7)	3 (11,1)
Follikulitis	7 (10,9)	1 (3,7)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	22 (34,4)	11 (40,7)
Hypokalzämie	12 (18,8)	3 (11,1)
Appetit vermindert	10 (15,6)	5 (18,5)
Hypokaliämie	4 (6,3)	5 (18,5)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (28,1)	3 (11,1)
Schlaflosigkeit	11 (17,2)	2 (7,4)
Depression	7 (10,9)	2 (7,4)
Erkrankungen des Nerven- systems	20 (31,3)	12 (44,4)
Kopfschmerzen	12 (18,8)	2 (7,4)
Augenerkrankungen	12 (18,8)	6 (22,2)
Herzerkrankungen	6 (9,4)	3 (11,1)
Gefäßerkrankungen	21 (32,8)	6 (22,2)
Hypertonie	15 (23,4)	6 (22,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (25,0)	7 (25,9)
Husten	7 (10,9)	3 (11,1)
Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	48 (75,0)	16 (59,3)
Ausschlag	22 (34,4)	7 (25,9)
Dermatitis akneiform	12 (18,8)	3 (11,1)
Akne	7 (10,9)	0
Erythem	7 (10,9)	3 (11,1)

Studie 104	RET-positiv	RET-negativ
	(N = 64)	(N = 27)
Jegliche UE	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anzahl Patienten mit Ereignis
SOC	n (%)	n (%)
PT		
Trockene Haut	5 (7,8)	3 (11,1)
Pruritus	3 (4,7)	3 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (34,4)	9 (33,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	7 (10,9)	2 (7,4)
Arthralgie	3 (4,7)	4 (14,8)
Schmerzen des Muskel-, Skelettsystems	3 (4,7)	3 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (14,1)	10 (37,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (1,6)	4 (14,8)
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	7 (10,9)	3 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (37,5)	8 (29,6)
Asthenie	12 (18,8)	2 (7,4)
Ermüdung	6 (9,4)	7 (25,9)
Untersuchungen	31 (48,4)	11 (40,7)
Elektrokardiogramm QT verlängert	11 (17,2)	2 (7,4)
Alaninaminotransferase erhöht	7 (10,9)	3 (11,1)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (10,9)	3 (11,1)
Gewicht erniedrigt	8 (12,5)	2 (7,4)
UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: <i>System Organ Class</i> ; PT: <i>Preferred Term</i>		

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (SUE, bei ≥ 5 % der Patienten) - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv	RET-negativ
	(N = 64)	(N = 27)
SUE	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anzahl Patienten mit Ereignis
SOC	n (%)	n (%)
PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (9,4)	5 (18,5)
Pneumonie	0	2 (7,4)
Harnwegsinfektion	0	2 (7,4)
Gastrointestinale Erkrankungen	4 (6,3)	1 (3,7)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: <i>System Organ Class</i> ; PT: <i>Preferred Term</i>		

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwerer UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (bei ≥ 5 % der Patienten) - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv	RET-negativ
	(N = 64)	(N = 27)
Schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anzahl Patienten mit Ereignis
SOC	n (%)	n (%)
PT		
Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	6 (9,4)	4 (14,8)
Pneumonie	0	2 (7,4)
Gefäßerkrankungen	4 (6,3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	6 (9,4)	1 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (6,3)	0
Untersuchungen	4 (6,3)	0
UE: Unerwünschtes Ereignis; CTCAE: <i>Common terminology criteria for adverse events</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; PT: <i>Preferred Term</i>		

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse QT-Intervall Verlängerung - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv (N = 64)	RET-negativ (N = 27)
Elektrokardiogramm QT verlängert^a	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten Ereignis n (%)
Gesamtrate	11 (17,2)	2 (7,4)
Mild/moderat	5 (7,8)	1 (3,7)
schwer	4 (6,3)	1 (3,7)
schwerwiegend	2 (3,1)	0

a: Schweregrad nach CTCAE

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE - weitere Untersuchungen

Studie 104	RET-positiv (N = 64)	RET-negativ (N = 27)
SOC PT	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Anzahl Patienten Ereignis n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,6)	1 (3,7)
Empyem	1 (1,6)	1 (3,7)
Pyelonephritis	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,6)	1 (3,7)
Übelkeit	1 (1,6)	1 (3,7)
Erbrechen	0	1 (3,7)
Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	4 (3,6)	0
Ausschlag	4 (3,6)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,6)	3 (11,1)
Chronische Nierenerkrankung	0	2 (7,4)
Akutes Nierenversagen	1 (1,6)	0
Ödematöse Niere	0	1 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,6)	0

Schmerz	1 (1,6)	0
Untersuchungen	1 (1,6)	0
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,6)	0
SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term		

Bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus traten anteilig etwas mehr UE jeglicher Art auf als bei Patienten mit negativem RET Mutationstatus (98,4 % bei RET-positiv versus 88,9 % bei RET-negativ). Es traten bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus anteilig etwas mehr SUE auf (31,3 % bei RET-positiv versus 22,2 % bei RET-negativ). Wie erwartet waren die häufigsten Nebenwirkungen Durchfall (56,3 % bei RET-positiv und 55,6 % bei RET-negativ), Ausschlag (34,4 % bei RET-positiv und 25,9 % bei RET-negativ) und Bluthochdruck (23,4 % bei RET-positiv und 22,2 % bei RET-negativ). Die häufigsten schweren Reaktionen, die bei der Behandlung mit Vandetanib auftraten, waren Fortschreiten der Erkrankung (RET-positiv 4,7 %, kein RET-negativ), Pneumonie (kein RET-positiv, 7,4 % RET-negativ), Harnwegsinfektionen (kein RET-positiv, 7,4 % RET-negativ) und Cholecystitis (RET-positiv 3,1 %, kein RET-negativ). Insgesamt brachen 16 (10 RET-positiv, 6 RET-negativ), der 91 Patienten in der Sicherheitspopulation die Behandlung mit Vandetanib aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen RET-positiven und RET-negativen Patienten in Bezug auf das Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls gefunden. Bei 10 der insgesamt 13 Patienten mit verlängertem QT Intervall verschwand die Reaktion und für 3 Patienten (alle mit milder/moderater Ausprägung) waren keine Follow-up Informationen vorhanden.

Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit von Vandetanib bei Patienten mit positivem und Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus sind konsistent zum bereits bekannten Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

4.3.2.3.5 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.

In der unter weitere Untersuchungen aufgeführten Studie war aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Subgruppenanalysen geplant oder beschrieben.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien und der zugehörigen Datenquellen

Studie	Studienbericht	Zusätzliche Analysen	Einträge in Studienregister	Publikationen
Studie 104	[19]	Nicht zutreffend	[23-25]	Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Es wurde keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert, die Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischen, nicht resektablem lokal fortgeschrittenem /metastasierendem Schilddrüsenkarzinom vergleicht.

Bei der unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studie 104, handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund des Studiendesigns sowie aufgrund der geringen Patientenzahl und der unterschiedlichen Patientenkollektive (prospektiv und retrospektiv eingeschlossene Patienten) limitiert. Die Studie ermöglicht zudem keinen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib. Daher wird die Studie nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen, sondern ausschließlich ergänzend dargestellt.

Zusammenfassend wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zVT identifiziert.

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.

Der medizinische Nutzen von Vandetanib ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Im Jahr 2013 wurde für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet „Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT *Best Supportive Care* vergeben.

Inzwischen steht neben Vandetanib mit Cabozantinib eine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Cabozantinib erfüllt neben Vandetanib die Kriterien zur Festlegung der zVT (siehe Modul 3) und hat neben Vandetanib Eingang in die führenden Leitlinien gefunden und ist demnach in der Versorgung etabliert. Damit stellt Cabozantinib die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung dar.

Es konnte keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden, die Vandetanib mit der aktuellen zVT Cabozantinib vergleicht.

Um der Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss nach § 35a SGBV vom 09.05.2013 nachzukommen, wurden die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie 104 mit Vandetanib bei Patienten mit RET-positivem und RET-negativem Mutationsstatus ergänzend im Dossier dargestellt. Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, ist die Aussagekraft aufgrund verschiedener Faktoren limitiert. Insgesamt gibt die Studie 104 keinen Hinweis auf einen geringeren oder höheren Nutzen von Vandetanib bei Patienten mit RET-negativem Mutationsstatus im Vergleich zu Patienten mit RET-positivem Mutationsstatus: In der Studie verstarben insgesamt 27 Patienten; 20/64 (31,3 %) der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und 7/27 (25,9 %) der Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus. In beiden Gruppen war jeweils ein medianes PFS von 24,6 Monaten zu verzeichnen. Auch hinsichtlich des Tumoransprechens zeigt sich insgesamt kein Hinweis auf eine geringere oder höhere Wirksamkeit von Vandetanib bei RET-negativen Patienten im Vergleich zu RET-positiven Patienten. Die Verträglichkeit von Vandetanib war zwischen den beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar.

Insgesamt ist eine Herleitung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zVT auf Basis der verfügbaren Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC gegenüber der zVT Cabozantinib ist somit nicht belegt.

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

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

Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom	Zusatznutzen nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Vandetanib wurde im Jahr 2013 bereits in der Indikation des symptomatischen, aggressiven, sporadischen, nicht resektablen lokal fortgeschrittenen/metastasierenden MTC durch den G-BA bewertet (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059). Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die EMA unter anderem die Vorlage von Daten einer Studie zum RET-

Mutationsstatus forderte; die entsprechende Studie war Gegenstand der Befristungsaufgabe des G-BA [1, 22]. Die Ergebnisse dieser Studie (Studie 104) werden in Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossiers dargestellt. Die Studie ist nicht für einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib geeignet und wird folglich auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Der medizinische Nutzen von Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde bereits in einer RCT gegenüber *Best Supportive Care* (BSC) (Studie 58) gezeigt und mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt. Des Weiteren wurde der Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der damaligen zVT BSC durch den G-BA bewertet und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vergeben [22]. Cabozantinib wurde im Jahr 2014 zugelassen und mit einem geringen Zusatznutzen vom G-BA bewertet [2]. Cabozantinib und Vandetanib werden in den führenden Leitlinien seit Jahren als gleichwertige zielgerichtete Therapieoptionen empfohlen und haben sich im deutschen Versorgungsalltag etabliert. Eine RCT mit einem Vergleich der beiden Wirkstoffe wird als nicht vertretbar eingestuft und zudem von einer geringen Rekrutierungsakzeptanz ausgegangen, da bereits für die nichtinterventionelle Beobachtungsstudie (Studie 104) aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten zusätzliche retrospektiv Patienten eingeschlossen werden mussten

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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) 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 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf.
2. 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 - Cabozantinib. Stand: 22.01.2015 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2147/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_BAnz.pdf.
 3. Ziegler A, König I (2011): Leitlinien für Forschungsberichte: Deutschsprachige Übersetzungen von CONSORT 2010, PRISMA und STARD. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift; 136(08):357-8.
 4. European Medicines Agency (EMA) (2011): Assessment Report Caprelsa. Stand: 12.07.2021 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf.
 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Stand: 13.06.2012 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-118/2012-03-15-D-030_Vandetanib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
 6. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 7. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. (2019): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology; 30(12):1856-83.
 8. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association; 25(6):567-610.
 9. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Dickson P, et al. (2021): NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN;
 10. Deiningner MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. (2021): Chronic myeloid leukemia, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network; 18(10):1385-415.
 11. Ipsen Pharma (2014): Cometriq® 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 12. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. (2014): Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. International journal of surgery; 12:1500-24.
 13. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandembroucke J (2008): Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement: Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Internist; (49):688-93.
 14. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H (2008): Current management of medullary thyroid cancer. The oncologist; 13(5):539-47.

15. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. (1998): Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clinical endocrinology*; 48(3):265-73.
16. Roman S, Lin R, Sosa JA (2006): Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*; 107(9):2134-42.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert 2021)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 15.07.2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
18. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products Revision 6. [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
19. Sanofi. Non-interventional post authorization safety study (PASS) report. International Observational Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib (Caprelsa™) 300 mg in RET Mutation Negative and RET Mutation Positive Patients with Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer STUDY NUMBER: OBS14778 (D4200C00104) [VERTRAULICH]2021.
20. Food and Drug Administration (2018): Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER);
21. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*; 13 Suppl 2:19-21.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf.
23. Sanofi (2013): Genzyme a Sanofi Company, D4200C00104 OBS14778 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945762>.
24. Sanofi (2013): Genzyme a Sanofi Company (2013) D4200C00104 OBS14778 (Other Identifier: Sanofi) - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01945762>.
25. AstraZeneca (2014): AstraZeneca, D4200C00104 OBS14778 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005565>.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-56: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.08.2021	
Zeitsegment	1974 bis 17.08.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid cancer/	69022
2	thyroid cancer.mp.	49282
3	exp thyroid tumor/	90283
4	thyroid tumor.mp.	15671
5	thyroid neoplasm*.mp.	4761
6	exp medullary carcinoma/	10995
7	medullary carcinom*.mp.	12340
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	96052
9	exp vandetanib/	4813
10	vandetanib.mp.	4974
11	caprelsa.mp.	233
12	ZD6474.mp.	310
13	ZD 6474.mp.	1339
14	AZD 6474.mp.	45
15	zactima.mp.	502
16	zictifa.mp.	2
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	50001
18	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1956570
19	8 and 17 and 18	318

Die Suche in EMBASE ergibt insgesamt 318 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

²⁴ Das Zitat zu dem hier 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.

Tabelle 4-57: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.08.2021	
Zeitsegment	1946 bis 17.08.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp thyroid neoplasms/	55490
2	thyroid neoplasm*.mp.	52593
3	thyroid cancer.mp.	28462
4	thyroid tumor.mp.	1581
5	exp medullary carcinoma/	3305
6	medullary carcinom*.mp.	2930
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	64885
8	vandetanib.mp.	759
9	caprelsa.mp.	18
10	ZD6474.mp.	198
11	ZD 6474.mp.	11
12	AZD 6474.mp.	0
13	zactima.mp.	42
14	zictifa.mp.	0
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	904
16	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	979495
15	7 and 15 and 16	60

Die Suche in MEDLINE ergibt insgesamt 60 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

²⁵ Das Zitat zu dem hier 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.

Tabelle 4-58: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	17.08.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	657
2	thyroid neoplasm*	981
3	thyroid cancer	1871
4	thyroid tumor	805
5	MeSH descriptor: [Carcinoma Medullary] explode all trees ²⁶	0
6	medullary carcinom*	193
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2467
8	vandetanib	200
9	caprelsa	11
10	ZD6474	77
11	ZD 6474	2
12	AZD 6474	1
13	zactima	42
14	zictifa	1
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	230
16	#7 and #15	54

Die Suche in Cochrane ergibt insgesamt 54 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

²⁶ Die Suche mit diesem MeSH Term führt zu keinem Suchergebnis, obwohl der Begriff hinterlegt ist.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Tabelle 4-59: Suche in Studienregistern – clinicaltrials.gov- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	vandetanib OR caprelsa OR ZD6474 OR ZD 6474 OR AZD 6474 OR zactima OR zictifa [Other terms] AND thyroid OR medullary [Condition/disease]
Treffer	21

Die Suche in clinicaltrials.gov ergibt insgesamt 21 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

Tabelle 4-60: Suche in Studienregistern – EU-CTR- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	(vandetanib OR caprelsa OR ZD6474 OR ZD 6474 OR AZD 6474 OR zactima OR zictifa) AND (thyroid OR medullary)
Treffer	13

Die Suche in EU-CTR ergibt insgesamt 13 Treffer. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

Tabelle 4-61: Suche in Studienregistern – WHO-ICTRP Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	09.08.2021
Suchstrategie	(vandetanib OR caprelsa OR ZD6474 OR ZD 6474 OR AZD 6474 OR zactima OR zictifa) AND (thyroid OR medullary)
Treffer	83 Treffer für 35 Studien

Die Suche in WHO-ICTRP ergibt insgesamt 83 Treffer für 35 Studien. Keiner der Treffer erfüllt die Einschlusskriterien.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

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

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

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Nicht zutreffend	-

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	National Cancer Institute (NCI) (2009): 090089 09-C-0089 - A Targeted Ph I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; CAPRELSA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC) - ClinicalTrials.gov (NCT00923247). Stand des Eintrags: 29.11.2018. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00923247	A3
2	Genzyme, a Sanofi Company (2012): D4200C00098 - A Phase I/II, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT01661179). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01661179	A5
3	Genzyme, a Sanofi Company (2013): D4200C00104 OBS14778 (Other Identifier: Sanofi) - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01945762). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01945762	A3
4	Genzyme, a Sanofi Company (2006): D4200C00068 2006-001354-28 (EudraCT Number) - A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA) 100 mg Monotherapy In Subjects With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT00358956). Stand des Eintrags: 30.01.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00358956	A5
5	Genzyme, a Sanofi Company (2006): D4200C00058 2005-005077-29 (EudraCT Number) LPS14811 (Other Identifier: Sanofi) - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - ClinicalTrials.gov	A3

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	(NCT00410761). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00410761	
6	Genzyme, a Sanofi Company (2014): D4200R00001 - CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02109250). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02109250	A5
7	National Cancer Institute (NCI) (2007): 070189 07-C-0189 - Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT00514046). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00514046	A1
8	Genzyme, a Sanofi Company (2011): D4200C00097 2011-004701-24 (EudraCT Number) LPS14809 (Other Identifier: Sanofi) - An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease - ClinicalTrials.gov (NCT01496313). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01496313	A3
9	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2014): 178/13 - Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer (sMTC) Patients and Possible Correlation With Vandetanib Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02268734). Stand des Eintrags: 20.10.2014. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268734	A5
10	Genzyme, a Sanofi Company (2004): D4200C00008 LPS14954 (Other Identifier: Sanofi) - An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. - ClinicalTrials.gov (NCT00098345). Stand des Eintrags: 07.05.2018. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00098345	A5
11	Sanofi (2012): D4200C00101 - A Phase I, Randomized, Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Vandetanib (CAPRELSA) in Healthy Subjects When a Single Oral Dose of Vandetanib 300 mg is Administered Alone and in Combination With Omeprazole or Ranitidine - ClinicalTrials.gov (NCT01539655). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01539655	A5
12	Genzyme, a Sanofi Company (2013): D4203C00011 2013-000422-58 (EudraCT Number) LPS14813 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA®, SAR390530 (Formerly AstraZeneca ZD6474)) 300 mg in Patients With Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. - ClinicalTrials.gov (NCT01876784). Stand des Eintrags: 09.04.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01876784	A1
13	Genzyme, a Sanofi Company (2011): D4200C00088 2010-023428-26 (EudraCT Number) LPS14815 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Int., Open-Label Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage	A5

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	of Time Patients With Locally Advanced or Metastatic MTC Experience Grade 2 or Higher AEs in the First 12 Months of Treatment With Vandetanib - ClinicalTrials.gov (NCT01298323). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01298323	
14	Genzyme, a Sanofi Company (2012): D4200L00059 - Effectiveness of Risk Minimisation Interventions for Vandetanib in Canada - ClinicalTrials.gov (NCT01757470). Stand des Eintrags: 31.08.2016. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01757470	A5
15	Genzyme, a Sanofi Company (2007): D4200C00079 2007-001890-27 (EudraCT Number) LPS14940 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Carcinoma Failing or Unsuitable for Radioiodine Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT00537095). Stand des Eintrags: 23.02.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00537095	A1
16	Loxo Oncology, Inc. (2019): 17478 J2G-MC-JZJB (Other Identifier: Eli Lilly and Company) 2019-001978-28 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Na ⁺ -ve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - ClinicalTrials.gov (NCT04211337). Stand des Eintrags: 05.08.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04211337	A3
17	Hoffmann-La Roche (2021): CO42865 2020-005269-15 (EudraCT Number) - A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer. - ClinicalTrials.gov (NCT04760288). Stand des Eintrags: 30.07.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04760288	A3
18	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2018): MCC-19442 - Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Progressive Thyroid Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03630120). Stand des Eintrags: 14.07.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03630120	A3
19	Antonio Fojo (2019): AAAR5196 - A Study of Ponatinib in Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC) - ClinicalTrials.gov (NCT03838692). Stand des Eintrags: 18.05.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03838692	A2
20	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2013): 130108 13-C-0108 - A Phase II Study of Ponatinib in Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT01838642). Stand des Eintrags: 15.02.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01838642	A2
21	Southwest Oncology Group (2009): S0716 SWOG-S0716 - Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZD6474 in Combination With Docetaxel in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT00937417). Stand des Eintrags: 24.04.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00937417	A1

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
EU-CTR		
22	Genzyme Corporation (2007): D4200C00058 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. - EU-CTR (2005-005077-29). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29	A3
23	AstraZeneca SAS (2007): D4200C00079 - A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima [®] in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy - EU-CTR (2007-001890-27). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27	A3
24	AstraZeneca AB (2006): D4200C00068 - A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer - EU-CTR (2006-001354-28). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001354-28	A5
25	National Cancer Institute (2012): IRUSZACT0098 - A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer. - EU-CTR (2011-004934-32). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004934-32	A1
26	Genzyme Corporation (2012): D4200C00097 - An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease - EU-CTR (2011-004701-24). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004701-24	A3
27	Genzyme Corporation (2011): D4200C00088 - A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib - EU-CTR (2010-023428-26). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26	A3
28	AstraZeneca AB (2013): D4203C00011 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA [®]) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. - EU-CTR (2013-000422-58). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58	A1
29	Eli Lilly and Company (2019): J2G-MC-JZJB - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib	A3

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - EU-CTR (2019-001978-28). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28	
30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2013): 1209EnTF - A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line therapy. - EU-CTR (2012-004295-19). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19	A5
31	Spanish Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE) (2018): GETNE-T1812 - progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial - EU-CTR (2018-001066-42). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001066-42	A2
32	Eisai Limited (2009): E7080-G000-201 - 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. - EU-CTR (2007-005933-12). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12	A5
33	Blueprint Medicines (2017): BLU-667-1101 - A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2016-004390-41). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41	A5
34	University of Glasgow (2012): GN11GE272 - Multi-modal effects of Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism; a randomised placebo-controlled Trial (TRUST) - EU-CTR (2011-004554-26). [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004554-26	A2
WHO ICTRP		
35	Hoffmann-La Roche (2021): 2020-005269-15 CO42865 - A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer. - WHO ICTRP (NCT04760288). Stand des Eintrags: 05.07.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760288	A3
36	Hoffmann-La Roche (2021): 2020-005269-15 CO42865 - A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer. - WHO ICTRP (NCT04760288). Stand des Eintrags: 05.07.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04760288	A2
37	Loxo Oncology, Inc. (2019): 17478 2019-001978-28 J2G-MC-JZJB - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Na ⁺ ve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-	A3

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	531) - WHO ICTRP (NCT04211337). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337	
38	Loxo Oncology, Inc. (2019): 17478 2019-001978-28 J2G-MC-JZJB - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients With Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - WHO ICTRP (NCT04211337). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337	A3
39	Eli Lilly and Company (2019): J2G-MC-JZJB - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - WHO ICTRP (2019-001978-28). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ	A3
40	Eli Lilly and Company (2019): J2G-MC-JZJB - A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) - WHO ICTRP (2019-001978-28). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ	A3
41	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2018): MCC-19442 - Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy In Patients With Advanced Progressive Thyroid Cancer - WHO ICTRP (NCT03630120). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630120	A3
42	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2014): 178/13 - Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer (sMTC) Patients and Possible Correlation With Vandetanib Therapy - WHO ICTRP (NCT02268734). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268734	A5
43	Genzyme, a Sanofi Company (2014): D4200R00001 - CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT02109250). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109250	A5
44	AstraZeneca (2014): D4200C00104 NCT01945762 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer - Caprelsa104 - WHO ICTRP (DRKS00005565). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005565	A5
45	AstraZeneca (2014): D4200C00104 NCT01945762 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer - Caprelsa104 - WHO ICTRP (DRKS00005565). Stand des Eintrags: 02.06.2021.	A5

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005565	
46	AstraZeneca (2014): D4200C00058 NCT00410761 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. - WHO ICTRP (DRKS00005530). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005530	A3
47	AstraZeneca (2014): D4200C00058 NCT00410761 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. - WHO ICTRP (DRKS00005530). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005530	A3
48	AstraZeneca (2013): - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib 300 mg in Patients With Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-132332). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132332	A1
49	Genzyme, a Sanofi Company (2013): D4200C00104 OBS14778 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer - WHO ICTRP (NCT01945762). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945762	A5
50	Genzyme, a Sanofi Company (2013): 2013-000422-58 D4203C00011 LPS14813 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA [®] ; SAR390530 (Formerly AstraZeneca ZD6474)) 300 mg in Patients With Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. - WHO ICTRP (NCT01876784). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876784	A3
51	AstraZeneca AB (2013): D4203C00011 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA [®]) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated Thyroid Cancer That Is Either Locally Advanced or Metastatic Who Are Refractory or Unsuitable for Radioiodine (RAI) Therapy. - WHO ICTRP (2013-000422-58). Stand des Eintrags: 03.01.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000422-58-CZ	A3
52	Genzyme, a Sanofi Company (2012): D4200L00059 - Effectiveness of Risk Minimisation Interventions for Vandetanib in Canada - WHO ICTRP (NCT01757470). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01757470	A5

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
53	AstraZeneca (2012): - A Phase 1, 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121996). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121996	A5
54	AstraZeneca AB (2012): 2011-004701-24 D4200C00097, Edition Number 2.0, Dated September 21, 2011 NCT01496313 - An International, Randomized, Double-Blind, Two-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vandetanib 150 and 300 mg/day in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma with Progressive or Symptomatic Disease - WHO ICTRP (CTRI/2012/09/003024). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/09/003024	A3
55	Genzyme, a Sanofi Company (2012): D4200C00098 - A Phase I/II, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01661179). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01661179	A5
56	Sanofi (2012): D4200C00101 - A Phase I, Randomized, Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Vandetanib (CAPRELSA) in Healthy Subjects When a Single Oral Dose of Vandetanib 300 mg is Administered Alone and in Combination With Omeprazole or Ranitidine - WHO ICTRP (NCT01539655). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539655	A5
57	Genzyme, a Sanofi Company (2011): 2011-004701-24 D4200C00097 LPS14809 - An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma With Progressive Or Symptomatic Disease - WHO ICTRP (NCT01496313). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496313	A3
58	AstraZeneca (2011): D4200C00088 NCT01298323 - A Randomized, International, Open-Label Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC) Experience Grade 2 or Higher AEs in the First 12 Months of Treatment With Vandetanib - Study 88 - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001930). Stand des Eintrags: 02.01.2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001930	A3
59	Genzyme, a Sanofi Company (2011): 2010-023428-26 D4200C00088 LPS14815 - A Randomized,Int.,Open-Label Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients With Locally Advanced or Metastatic MTC Experience Grade 2 or Higher AEs in the First 12 Months of Treatment With Vandetanib - WHO ICTRP (NCT01298323). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01298323	A3
60	AstraZeneca AB (2010): D4200C00088 - A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on	A3

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer Experience Grade 2 or Higher Adverse Events during the First 12 Months of Treatment with Vandetanib - WHO ICTRP (2010-023428-26). Stand des Eintrags: 02.12.2013. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023428-26-DE	
61	National Cancer Institute (NCI) (2009): 09-C-0089 090089 - A Targeted Ph I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; CAPRELSA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Ca (MTC) - WHO ICTRP (NCT00923247). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00923247	A5
62	Genzyme, a Sanofi Company (2007): 2007-001890-27 D4200C00079 LPS14940 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Carcinoma Failing or Unsuitable for Radioiodine Therapy - WHO ICTRP (NCT00537095). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537095	A5
63	National Cancer Institute (NCI) (2007): 07-C-0189 070189 - Phase I/II Trial of Vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in Children and Adolescents With Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma - WHO ICTRP (NCT00514046). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514046	A1
64	AstraZeneca SAS (2007): D4200C00079 - A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactimaâ„¢ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy - WHO ICTRP (2007-001890-27). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001890-27-FR	A5
65	Genzyme, a Sanofi Company (2006): 2005-005077-29 D4200C00058 LPS14811 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - WHO ICTRP (NCT00410761). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410761	A3
66	AstraZeneca AB (2006): 2005-005077-29-DE D4200C00058 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. - ZETA - WHO ICTRP (2005-005077-29). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005077-29-NL	A3
67	AstraZeneca AB (2006): 2005-005077-29-DE D4200C00058 - An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. - ZETA -	A3

#	Ausgeschlossene Studie	Ausschlussgrund
	WHO ICTRP (2005-005077-29). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005077-29-NL	
68	AstraZeneca AB (2006): D4200C00068 - A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA [®]) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer - WHO ICTRP (2006-001354-28). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001354-28-NL	A5
69	Genzyme, a Sanofi Company (2004): D4200C00008 LPS14954 - An Open Label, Two Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. - WHO ICTRP (NCT00098345). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098345	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 58

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib bei Erwachsenen versus Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebo-kontrolliert; Zuteilungsverhältnis 2:1; Randomisierung wurde nach Standort in 3-er-Blöcken stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 (30 Mai 2007):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung der Einschlusskriterien zur Klarstellung, dass für eine Qualifizierung als „messbare Läsion“ Messungen zur Involvierung von Lymphknoten, zur Summe der Durchmesser und zur Größe der Zielläsionen durchgeführt werden. Anpassung der Ausschlusskriterien: erforderliches Serumkreatinin zwischen ≤ 50 mL/min und ≤ 30 mL/min (Änderung der Kreatinin-Clearance auf Grundlage einer AstraZeneca-Studie) <p><u>Amendment 3 (15 Mai 2008):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Re-Definition der Studie als Phase III (Zulassungsstudie) Berechnung der DCR als Prozentsatz der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR), oder stabilem Krankheitsbild ≥ 24 Wochen. (Konsistenz mit anderen AstraZeneca-Studien) <p><u>Amendment 5b (18 Mai 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Studienziele bezüglich patientenberichteter Zielgrößen (PRO): TWP wird als einzige PRO als sekundärer Endpunkt der Studie definiert, alle weiteren PRO als explorative Endpunkte Änderung der Definition des Endpunkts Gewichtszunahme vom sekundären zum explorativen Endpunkt Streichung der co-primären Analysepopulation der Patienten mit bekannter RET-Mutation aus der Studie (Status konnte bei 41% der Patienten nicht ermittelt werden) Festlegung einer Kombination aus zwei Methoden zur Determinierung des RET-Status: ARMS Assay zur spezifischen Detektion der häufigsten RET-Mutation (M918T) in sporadischem MTC, und direkte DNA-Sequenzierung nach PCR-basierter Amplifizierung des RET-Gens (Exons 10, 11, 13-16) aus Tumor-DNA (zusätzliche Klärung der Verifizierung des RET-Status)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 6 (13 Januar 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung des Studienplans um Prüffärzte mit der Möglichkeit zu versehen, Patienten, welche auf verblindeter, randomisierter Therapie verblieben, zu entblinden. Als Konsequenz der Entblindung konnten die Patienten nicht weiter auf verblindeter Therapie verbleiben; sie mussten entweder im Open-Label-Teil der Studie weiterbehandelt werden oder die verblindete Therapie beenden und sich der Nachverfolgung bezüglich des Überlebens unterziehen. Nicht entblindete Patienten mussten so weiterhin in der Studie verbleiben wie im Studienplan vorgesehen. (Amendment auf Basis der Resultate der primären Analyse der Studie: durch die Möglichkeit der Entblindung wurde allen Patienten auf Placebo die Option verschafft, Open Label Vandetanib zu erhalten.)
4	Probanden / Patienten	331 randomisierte Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter Vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Nachweis musste in der Patientenakte bereitgestellt sein. Lebenserwartung von 12 Wochen oder länger (Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen) WHO PS 0-2 (Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen) Fähigkeit, die Studienmedikation zu schlucken Vorhandensein eines messbaren Tumors (nach vorab spezifizierten Kriterien) definiert (a) durch eine Einzelläsion, die ≥ 2 cm misst oder (b), durch folgende Kriterien bei mehreren Läsionen: Eine Technik mit ≤ 5 mm- Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 2 cm (keine Zielläsionen, die < 1 cm messen und keine Lymphknoten, die $< 1,5$ cm messen) ODER Eine Technik mit > 5 mm Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 4 cm (keine Zielläsion, die < 2 cm misst) Calcitonin (CTN, Calcitonin) ≥ 500 pg/mL (gebräuchliche Einheit) oder $\geq 146,3$ pmol/l (internationale Standardeinheit) Alle Patienten (mit Ausnahme von denjenigen mit hereditärem MTC die eine nachgewiesene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Keimbahn-RET-Mutation hatten) mussten eine passend gelagerte Tumor- Sammelprobe einreichen. Falls diese Probe nicht früher als 2 Wochen vor der Randomisierung verfügbar war, wurde eine frische Tumorprobe entnommen. Die Tumorprobe musste von der Forschungseinrichtung eingeholt werden und vor der Randomisierung zu ihrem Bestimmungsort gebracht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativer Schwangerschaftstest für weibliche gebärfähige Patienten <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis behandelt und seit 10 Tagen stabil ohne Steroidbehandlung (Dieses Ausschlusskriterium fand aufgrund des potenziell erhöhten Risikos intrakranieller Hämorrhagie bei Patienten mit unbehandelten oder instabilen Hirnmetastasen, die mit VEGF- Inhibitoren behandelt wurden, Anwendung. Außerdem wurden so Patienten ausgeschlossen, die möglicherweise unfähig gewesen wären, in die Studienbewertungen und – prozeduren einzuwilligen) • Jegliche Begleitmedikationen, die das Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate) (QTc) beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion auslösen können (mit Ausnahme von Somatostatin oder Somatostatin Analogon) und/oder alle verbotenen Medikationen, die in dem revidierten Studienprotokoll (CSP, Clinical Study Protocol), Appendix E (siehe Anhang 12.1.1., Studienbericht), referenziert werden • Bedeutende Operation innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um das potenzielle Risiko der Wundheilungstoxizität für Patienten zu reduzieren) • Die letzte Dosis der vorhergehenden Chemotherapie wurde weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung erhalten (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziellen Risikos für überschneidende Toxizität und potenzielle Schwierigkeit der Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib. Um den Effekt von früherer palliativer Strahlentherapie auf Bewertungskriterien zum Ansprechen bei soliden Tumoren (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) zu minimieren, wurden Läsionen, die weniger als 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, davon ausgeschlossen, als Zielläsionen gewählt zu werden. Diese Läsionen konnten nur als Nicht-Zielläsionen gewählt werden. Des Weiteren wurden Läsionen, die mindestens 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als Zielläsionen gewählt, es sei denn keine anderen passenden Läsionen waren verfügbar.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung (mit der Ausnahme von palliativer Strahlentherapie) (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um ein potenzielles Risiko von überschneidender Toxizität durch Strahlentherapie zu reduzieren) • Serum Bilirubin >1,5 x Obergrenze des Referenzbereichs (ULRR, Upper Limit of Reference Range) (Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium) • Kreatinin-Clearance <30 mL/min (bestimmt durch die Cockcroft-Gault Formel) (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit für eine erhöhte Belastung durch Vandetanib bei Patienten mit schwerem Nierenversagen) • • Kalium <4,0 mmol/L trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Magnesium unter dem Normbereich trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Serum Calcium über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. In Fällen, in denen das Serum Calcium unter dem Normbereich lag, musste das für Albumin korrigierte Calcium eingeholt werden und an die Stelle des gemessenen Serumwerts gesetzt werden. Der Ausschluss musste dann darauf gründen, ob das Albumin-korrigierte Calcium unter die Normgrenze fällt. Korrigiertes Calcium= Ca + 0,8 X (4-serum Albumin) (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT Verlängerung entstehen) • Alanin-Aminotransferase, -Aspartat-Aminotransferase oder Alkalische Phosphatase >2,5 x ULRR, oder >5,0 x ULRR, wenn der Prüfarzt dieses mit Lebermetastasen zusammenhängend beurteilt. (Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium) • Signifikantes kardiales Ereignis (z. B. Myokardinfarkt), Vena-cava-superior-Syndrom, NYHA Klassifikation der Herzkrankheit ≥2, innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung oder Vorhandensein einer Herzerkrankung, die, laut Meinung des Prüfarztes, das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen) • Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3), symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern trotz Behandlung oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>asymptomatisch fortwährende ventrikuläre Tachykardie. Patienten mit Vorhofflimmern, welches durch Medikation kontrolliert wurde, wurden zugelassen. (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QTVerlängerung entstehen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angeborenes Long-QT-Syndrom oder Verwandter ersten Grades mit plötzlichem Tod unklarer Ursache mit unter 40 Jahren (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen) • QT-Verlängerung mit anderen Medikationen, die eine Einstellung der Medikation erforderten (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen) • Vorhandensein eines Linksschenkelblocks (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund von Schwierigkeiten, das QT-Intervall bei Patienten mit Linksschenkelblock akkurat zu messen.) • QTc mit Bazett's Formel unmessbar oder ≥ 480 ms beim Screening-EKG. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc-Intervall ≥ 480 ms beim Screening-EKG hatte, konnte das Screening-EKG 2 Mal wiederholt werden (mindestens 24 Stunden verschoben) für insgesamt 3 EKGs. (Die durchschnittliche QTc von den 3 Screening-EKGs musste < 480 ms liegen, damit der Patient für die Studie qualifiziert ist). Wenn ein Patient vor dem Studieneintritt eine Medikation mit möglicher Assoziation zu Torsades de Pointes (siehe Appendix E, Tabelle 2 des revidierten CSP [Appendix 12.1.1.]) erhielt und die Medikation konnte vor der Studienbehandlung nicht eingestellt werden, musste das Screening-QTc < 460 ms sein. (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen) • Hypertonie, die nicht durch medikamentöse Therapie kontrolliert wird (systolischer Blutdruck > 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit von Vandetanib, den Blutdruck zu erhöhen) • Vorherige oder aktuelle Malignität anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von Tumoren assoziiert mit MEN2a und MEN2b, Carcinoma in situ der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Möglichkeit einer vorherigen oder aktuellen Malignität, die Studienendpunkte zu beeinflussen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche ungeklärte chronische Toxizität durch eine vorherige Anti-Krebs-Therapie, größer als CTCAE Grad 2 (Dies dient als generelles Sicherheitsausschlusskriterium) • Teilnahme an einer klinischen Studie und /oder Erhalt eines investigativen Medikaments während der letzten 30 Tage (Teilnahme an der Überleben-Follow-up- Periode einer Studie war kein Ausschlusskriterium) (Dieses Sicherheitsausschlusskriterium fand Anwendung, um potenzielle Interaktionen zwischen investigativen Wirkstoffen zu verhindern und um Komplikationen bei der Interpretation der Ergebnisse zu vermeiden) • Vorherige Exposition gegenüber Vandetanib (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit, dass Vandetanib bei Patienten, die eine vorherige Behandlung mit dem Medikament erhalten haben, weniger wirksam sein könnte) • Aktuell schwanger oder stillend (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund unbekannter Risiken, die während einer Schwangerschaft oder Stillzeit mit einer Vandetanib-Behandlung assoziiert sein könnten) • Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie • Vorherige Randomisierung oder Behandlung in der gegenwärtigen Studie <p><u>Restriktionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des experimentellen Charakters von Vandetanib mussten Frauen 1 Jahr postmenopausal, chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) benutzen, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter Vandetanib oder Placebo eine Schwangerschaft zu vermeiden. Des Weiteren waren orale Kontrazeptiva, zugelassene kontrazeptive Implantate, injizierbarer Langzeitempfängnischutz, die Spirale oder Tubenligatur erlaubt. Orale Kontrazeption alleine war nicht akzeptabel; zusätzliche mechanische Verhütungsmethoden in Verbindung mit Spermizid mussten benutzt werden. • Männliche Patienten mussten chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) verwenden, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vandetanib oder Placebo, eine Schwangerschaft des Partners zu vermeiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Blutspender waren, durften während der Studie und in den folgenden 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienwirkstoffs kein Blut spenden. • Jegliche Begleitmedikationen, die die QTc hätten beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion hätten auslösen können (siehe revidierter CSP, [Appendix 12.1.1]) • Der Gebrauch von Somatostatin (oder Somatostatin Analogon) vor Behandlungsbeginn war zur Kontrolle von Diarrhö erlaubt; allerdings durfte die Dosis nicht erhöht werden, sobald der Patient mit dem Studienmedikament begonnen hat. Dosisreduktion war erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	63 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Mexico, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einmal täglich, verblindet, orale Einnahme einer 300 mg Tablette Vandetanib oder einer 300 mg Placebo-Tablette bis eine Progression der Erkrankung eintritt; ab Progression der Erkrankung werden Patienten aus der verblindeten Studie entlassen und haben die Option, eine offene Behandlung mit Vandetanib zu beginnen; bei Auftreten von Grad 3 oder höheren unerwünschten Ereignissen: Möglichkeit der Dosisreduzierung auf 200 mg Vandetanib pro Tag und danach auf 100 mg pro Tag.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Im Folgenden steht nach dem Zielkriterium fett gedruckt in Klammern, um welche Art von Zielkriterium es sich handelt.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Nachweis einer Verbesserung des PFS mit Vandetanib verglichen mit Placebo bei Patienten mit nichtresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (Wirksamkeit)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis einer Verbesserung der objektiven Ansprechrates (ORR, <i>Objective Response Rate</i>), Krankheitskontrollrate (DCR, <i>Disease Control Rate</i>) und Dauer des Ansprechens (DOR, <i>Duration of Response</i>) mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) 2. Nachweis einer Verbesserung des OS bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt wurden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) 3. Nachweis einer Verbesserung des biochemischen Ansprechens mit Vandetanib verglichen mit Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(gemessen durch CTN und Carcinoembryonales Antigen (CEA)) (Wirksamkeit)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Nachweis einer Verzögerung der TWP unter Patienten mit MTC nach Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Patienten berichteter Endpunkt (PRO, Patient Reported Outcome)) 5. Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib in dieser Patientenpopulation und Untersuchung jeglichen Einflusses von Demografie und Pathophysiologie des Patienten auf die PK (PK) 6. Bewertung der Beziehung zwischen PK und QTc, der Sicherheit, der Wirksamkeit und Biomarkern (PK/ Pharmakodynamik) 7. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit der Vandetanib- Behandlung bei MTC Patienten (Sicherheit) 8. Bestimmung des mutationellen Status des RET- Protoonkogens in der DNA, entnommen aus Tumorproben (Biomarker) <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des Behandlungseffekts von Vandetanib verglichen mit Placebo auf Diarrhö bei Patienten mit MTC. (PRO) 2. Untersuchung von Änderungen im Plasma-VEGF, VEGFR-2 und Basis- Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) -Level bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und ihre Beziehung zur Wirksamkeit (Biomarker) 3. Untersuchung von Änderungen in Serum-Proteinprofilen bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und deren Beziehung zur Wirksamkeit und Progression der Erkrankung (Biomarker) 4. Messung des EGFR- Expressionslevels im Tumorgewebe bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo und Bestimmung der Beziehung zwischen Expressionslevel und Wirksamkeit (Biomarker) 5. Untersuchung von Änderungen bei Tumor-Biomarkern der Inhibition von RET, VEGFR und EGFR Signalbahnen (Biomarker) 6. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit MTC, die an der Baseline keine Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von <10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO) 7. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit MTC, die an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO) 8. Nachweis einer Reduktion des Gebrauchs von opioidanalgetischer Medikation bei Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>MTC, die an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>9. Nachweis einer Gewichtssteigerung bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>10. Nachweis einer Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des WHO PS (TDPS, <i>Time to Decline in Patient WHO Performance Status</i>) bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>11. Untersuchung des Effekts von Vandetanib, - verglichen mit Placebo, auf die Lebensqualität (QoL, <i>Quality of life</i>) des Patienten, gemessen durch die <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i> (FACT-G) (PRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Auswertung alle 12 Wochen mittels modifiziertem RECIST. Patienten wurden bewertet bis objektive Progression eintrat. • Alle medizinischen Bilder wurden durch die Einrichtung und ein zentral ernanntes Auftragsforschungsinstitut (BioClinica [ehemals Bio-Imaging Technologies, Inc.], Newtown, PA USA) bewertet. Für weitere Informationen siehe Appendix F des revidierten CSP (Appendix 12.1.1) • Alle Patienten mit sporadischem MTC mussten eine passend gelagerte Tumorprobe vor der Randomisierung abgeben. Die Resultate waren unbekannt bis die Patienten randomisiert wurden. Wenn bis 2 Wochen vor der Randomisierung keine Tumorprobe verfügbar war, wurde stattdessen eine aktuelle Tumorprobe vor der Randomisierung erhoben. • Bei Patienten mit Tumoren, die aktivierende Mutationen im RET-Gen beherbergen, wurden Tumorproben gesammelt, um den Mutationsstatus des RET-Gens zu ermitteln und um dies zu den klinischen Ergebnissen in Beziehung zu setzen. • Bei Patienten mit hereditärem MTC, die eine nachgewiesene Keimbahn-RET-Mutation haben, war es nicht erforderlich, eine vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe einzureichen. Sie waren aber zulässig für optionale Biopsien. <p>Von Patienten, die in diesen explorativen Teil der Studie eingewilligt haben, wurden optional frische Tumorbiopsien gesammelt, um den Effekt der Vandetanib-Dosierung auf RET, EGFR und VEGFR Signalbahnen in Tumoren zu beschreiben.</p> <p>Tumor-Biopsieproben wurden per Standard-<i>Core</i>-Biopsietechniken oder per Feinnadelbiopsieproben in Paraffinblöcken entnommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. Biopsie: Vor der ersten Dosis des Studienwirkstoffs 2. Biopsie: In Woche 12 nach der Randomisierung (solange der Patient sein Einverständnis nicht zurückgezogen hat)</p> <p>Alle Tumorproben wurden bei Raumtemperatur zu dem Zentrallabor geschickt, welches vertraglich von AstraZeneca bestimmt wurde.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> <i>Screening</i> (Tag -21 bis 0 vor Randomisierung), die ersten drei Visiten wöchentlich, vierte Visite 2 Wochen später, 5. und 6. Visite alle vier Wochen, danach alle 12 Wochen, Nach Austritt aus verblindeter Studie: 60-Tage <i>Follow-up</i>, Überleben- <i>Follow-up</i></p> <p><u>Erhobene Parameter:</u> <i>Einmalig erhoben</i> Einverständniserklärung, Demografien, medizinische / chirurgische Geschichte, Einschluss- / Ausschlusskriterien, Krankheitsausmaß, Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen, vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe, Randomisierung zu Vandetanib bzw. Placebo, Verabreichung der 1. Dosis von Vandetanib bzw. Placebo</p> <p><i>Im Studienverlauf mehrmals erhoben (genaue Erhebungszeitpunkte siehe Studienbericht):</i> Ärztliche Untersuchung*, RECIST Bewertung*, WHO PS, 12-Kanal-EKG*, Vitalzeichen (Blutdruck, Puls, Temperatur)*, Begleitmedikation*, Nebenwirkungsüberprüfung*, Gewicht*, Blutproben für klinische Labortests*, 24-Stunden-Urinalyse, Urinalyse*, Blutproben für CTN/CEA*, Blutproben für Biomarker*, PK Blutproben für Vandetanib*, optionale frische Tumorbiopsie*, Vandetanib / Placebo Ausgabe / Rückgabe (alle 12 Wochen wurden Vandetanib- bzw. Placebo-Rationen für die nächsten 12 Wochen ausgegeben, unbenutzte Studienmedikation musste bei jeder Visite zurückgegeben werden), FACT-G QoL Fragebogen*, patientenberichtete Schmerzerfassung, Häufigkeit des Stuhlgangs (Patienten-erhoben), Schmerzmittelgebrauch (Patienten-erhoben), augenärztliche Untersuchung*</p> <p>*= Parameter, die auch in der offenen Phase nach Progression erhoben wurden (zusätzlich: Rückgabe der verblindeten Medikamente, offene Vandetanib / Placebo Ausgabe / Rückgabe)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>18. Mai 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO-Variablen wurden korrigiert, was sekundäre und explorative Zielkriterien der Studie beeinflusst hat. PRO-Variablen und statistische Methoden für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PRO-Variablen wurden auch für die Konsistenz bei Änderungen der Studien-Zielkriterien überarbeitet. Begründung: Um TWP als einziges sekundäres PRO-Zielkriterium und alle anderen PRO-Zielkriterien als explorative Zielkriterien zu identifizieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengewicht wurde von sekundärem zu explorativem Zielkriterium geändert. Begründung: Konsistent mit oben erwähnter Änderung sekundäre Zielkriterien bis auf ORR, DCR, DOR, biochemischem Ansprechen und TWP einzuschränken
7	Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Anfänglich angestrebte Anzahl der zu rekrutierenden Patienten: 232 • tatsächlich angemeldete Patienten: 437, • Randomisierung erhalten: 331 Patienten, davon 231 Patienten zu Vandetanib randomisiert, 100 Patienten zu Placebo randomisiert
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen: Eine 2:1 Randomisierung annehmend, werden, um eine Verdoppelung des PFS bei 2-seitigem $\alpha = 0,05$ Level und 80% Power zu ermitteln, mindestens 90 Ereignisse benötigt. Angenommen, ein medianes PFS von 12 Monaten in der Kontrollgruppe, eine nichtlineare Rekrutierungsperiode von 22 Monaten und eine minimale <i>Follow-up</i> Zeit von 6, 7 Monaten, müssten 232 Patienten für die Studie rekrutiert werden. D. h. die totale Länge der Studie wurde auf 28,7 Monate geschätzt, um 90 Progressions-Ereignisse zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interim-Analyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware produziert, welches eine Standardprozedur zur Zufallszahlengenerierung einbindet. Dieses Randomisierungsschema wird nach Zentrum stratifiziert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach Standort in 3er Blöcken stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Sobald Patienten für die Studie überprüft werden, müssen sie einen Einschreibungscode (E-code, <i>Enrollment Code</i>) zugewiesen bekommen. Dieser E-code setzt sich zusammen aus der Zentrumsnummer und der Patientenummer innerhalb des jeweiligen Zentrums (z. B.: erster Patient, der in Zentrum Nummer 0001 überprüft wird, bekommt E-code E0001001 zugewiesen, der zweite überprüfte Patient E0001002, usw.). Diese Nummer ist die persönliche, unverwechselbare Kennung und wird zur Identifizierung des Patienten auf den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>elektronischen Prüfbögen (eCRF, <i>electronic Case Report Form</i>) benutzt. Bei Eintritt eines Patienten in die Überprüfung sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung / das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren.</p> <p>Ablauf des gesamten Prozesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird identifiziert zur zentralen Registrierung / Randomisationszentrum mittels Initialen, E-code und Geburtstag. • IVRS (Interactive Voice Response Services) Die zentrale Registrierung / Randomisierungszentrum informiert den Prüfarzt, die MedID-Nummer dem Patienten beim Randomisierungsbesuch zuzuweisen. • Der Prüfarzt wird für jede nachfolgende Ausgabe-Visite IVRS hinzuziehen, um eine neue MedID-Nummer zuzuweisen <p>Bei den Visiten zugewiesene MedID-Nummer entspricht der Behandlung, zu der der Patient ursprünglich randomisiert wurde oder er wird eine Dosisreduzierung erhalten, wenn nötig.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Eintritt eines Patienten in die Studie sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung / das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren. • Zuteilung zur Behandlung durch Randomisierungsschema, welches von einer Computersoftware produziert wird.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Studienmedikation wird durch MedID- Nummer gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist.</p> <p>Patienten und Personal des Prüfzentrums waren verblindet, sonst keine weiteren Informationen</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vandetanib- und Placebo-Tabletten sehen identisch aus. Auch die Tablettenverpackungen sind identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden verschiedene Analysepopulationen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ITT-Population – alle randomisierten Patienten 2. PP-Population (per Protokoll Population) – alle randomisierten Patienten, ausgenommen die, die mindestens eine signifikante Protokollabweichung hatten von denen der Sponsor glaubt, dass sie einen potenziellen Einfluss auf die Wirksamkeits-Zielkriterien der Studie haben 3. Sicherheitspopulation – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (d. h. mindestens eine Dosis von Vandetanib/Placebo)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. PK-Population – alle randomisierten Patienten mit validen Plasma-Konzentrationen von Vandetanib, die zur Vandetanib-Gruppe randomisiert wurden</p> <p>5. Offene Population– alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der offenen Behandlung bekommen haben</p> <p>Variablen zum Zielkriterium Wirksamkeit:</p> <p>PFS</p> <p><u>Primäranalyse</u> PFS wurde durch alle verfügbaren, durch eine zentrale Beurteilungsstelle ausgewerteten, RECIST-Bewertungen abgeleitet. Die RECIST-Kriterien wurden leicht modifiziert auf Basis von bestimmten radiografischen Charakteristika, hypodensen Läsionen und verkalkten Läsionen benutzt. Folgende Hypothesen wurden getestet: H0: Kein Unterschied zwischen 300 mg und Placebo H1: Unterschied zwischen 300 mg und Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf ITT- Population wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt • Angabe der Punktschätzer für das mediane PFS für jede Behandlungsgruppe (grafische Darstellung mit Kaplan-Meier) • Zusammenfassung des Progressionsstatus von Patienten zur Zeit der Analyse • Zusammenfassung der Anzahl an Patienten, die eine Krebs-Folgetherapie nach der Beendigung der randomisierten Behandlung erhielten (Zusätzlich Zusammenfassung über diese ersten Folgetherapien) • Zusammenfassung der medianen Dauer des <i>Follow-Up</i> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u> Für PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PP-Analyse – Log-Rank- Test basierend auf PP-Population • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, Daten in offener Phase ausgeschlossen – Log-Rank-Test • PFS von einrichtungseigener Beurteilungsstelle – Log-Rank-Test • Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko (Cox-PH-Modell) basierend auf ITT-Population mit Behandlungseffekt, RET- Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA- Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine Adjustierung für verkalkte Läsionen – Log-Rank-Test • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine Adjustierung für hypodense oder hypointensive Läsionen – Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Whitehead's Methode (Methode zum gruppierten Überleben) um den Einfluss einer unterschiedlichen Häufigkeit von Bewertungen zwischen Behandlungsgruppen zu schätzen • Globaler Interaktionstest mit 1%-Signifikanzlevel für das Cox-Modell <p>Subgruppenanalysen: Mittels Log-Rank-Test, grafische Darstellung mittels <i>Forest Plot</i> Folgende Subgruppen wurden vor der Entblindung vorgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RET-Mutationsstatus • CTN-Verdopplungszeit • CEA-Verdopplungszeit • Anzahl an vorherigen Therapien • Ansprechen auf die jüngste vorherige Therapie • MTC-Status • Geschlecht • Phase/Ausmaß der Erkrankung bei Eintritt • <i>Baseline</i> WHO PS • ethnische Zugehörigkeit • <i>Baseline</i> Werte für p-VEGF, p-VEGFR2 und p-bFGF <p>ORR</p> <p><u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status</p> <p>DCR</p> <p><u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p>

		<p>DOR</p> <p>2 Arten der Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Tag der nachgewiesenen Krankheitsprogression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression • Zeit vom Tag des ersten nachgewiesenen Ansprechens bis zum Tag der nachgewiesenen Progression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression <p>DOR wurde zusammengefasst als Median des DORs nach beiden Definitionen Kaplan-Meier-Kurven für DOR wurden erstellt.</p> <p>OS</p> <p>Ist zum Zeitpunkt analysiert worden, an dem auch alle anderen Endpunkte analysiert worden und noch ein zweites Mal, wenn mindestens 50% der Patienten gestorben sind. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse sind 48 Patienten gestorben und es wird erwartet, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse 166 Patienten gestorben sein würden. Das Signifikanzniveau war für die erste Analyse 0,02% mit 99,98% Konfidenzintervallen. Bei der geplanten Überlebensfortschreibung war das Signifikanzniveau 4,98% mit 95,02% Konfidenzintervallen</p> <p><u>Primäranalyse</u> Log-Rank-Test basierend auf der ITT-Population, grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test basierend auf der PP-Population • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox- PH-Modell für PFS) <p>Globaler Interaktionstest wurde basierend auf dem Cox-Modell durchgeführt</p> <p>Biochemisches Ansprechen</p> <p>Bestes CEA- und CTN- Ansprechen wird an der <i>Baseline</i> und während der Behandlung bewertet. Therapieansprecher sind die Patienten, die das beste biochemische Ansprechen bei CR und PR haben</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR, Complete Response): Komplette Normalisierung der CEA/CTN-Level nach der Behandlung, bestätigt durch eine wiederholte Prüfung des CEA/CTN-Level • Partielles Ansprechen (PR, Partial Response): Mindestens 50% Reduzierung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline -Level</i>)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Progressive Erkrankung (PD, Progressive Disease): Mindestens 50% Erhöhung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline -Level</i>) • Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>): Weder ausreichende Normalisierung, um als PR zu gelten, noch ausreichende Normalisierungserhöhung, um als PD zu gelten (Referenz = <i>Baseline -Level</i>) <p>Gewichtszunahme</p> <p>Definiert als Gewichtszunahme um >5% gegenüber des <i>Baseline</i>-Werts und nicht gefolgt von einer Gewichtsüberprüfung, die eine Gewichtsabnahme gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert anzeigt. Dieser Zustand muss mindestens 4 Wochen anhalten ohne dass ein Zusammenhang mit Wassereinlagerungen oder Wassersucht besteht.</p> <p>Klinische Gewichtszunahmerate entspricht dem Anteil an randomisierten Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen</p> <p>Analyse mittels logistischer Regression mit „Behandlung“ als einziger Kovariable, die auf der ITT-Population basiert.</p> <p>TDPS</p> <p>Zu gegebenem Zeitpunkt war eine Verschlechterung des WHO PS als ≥ 1 Punkt-Steigerung des <i>Baseline</i>-Werts definiert.</p> <p>TDPS = Intervall vom Tag der Randomisierung bis zur ersten Feststellung einer Verschlechterung</p> <p><u>Primäranalyse</u></p> <p>Log-Rank-Test basierend auf ITT-Population</p> <p>Resultate als <i>Hazard Ratios</i></p> <p>Zusätzlich: Punktschätzer des medianen TDPS.</p> <p>Grafische Darstellung: Kaplan-Meier-Kurven</p> <p>Variablen zu PRO:</p> <p><u>Patientenberichtete Schmerzerfassung (BPI, <i>Brief Pain Inventory</i>)</u></p> <p>Bietet Informationen über Intensität der Schmerzen (sensorische Dimension) und über den Grad, in dem der Schmerz die Funktion beeinträchtigt (Reaktive Dimension).</p> <p>Beurteilungsskala von 0 bis 10 des Grad des Schmerzes und der Beeinträchtigung genereller Aktivität, Stimmung, Laufen und anderer physikalischer Aktivität, Arbeit, sozialer Aktivität, Beziehungen zu anderen und Schlaf.</p> <p>BPI ist selbst-berichtend, für 4 Tage täglich, um einen <i>Baseline</i>-Wert zu erstellen, dann einmal wöchentlich bis Entblindung.</p> <p>Erhobene Bewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelpostenbewertung des Postens „Schlimmster Schmerz“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 4-Posten- Schmerzstärke-Index • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 7-Posten Schmerz-Beeinträchtigungs-Index <p><u>Opioidanalgetika-Gebrauch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Selbst-berichtend • Konvertiert zum Äquivalent zu Morphinsulfat in mg/Tag • Für jeden Patienten individuell aufgelistet • Zusammenfassung des Gebrauchs und der Änderungen im Gebrauch ausgehend vom <i>Baseline</i>-Wert <p>Liniendiagramm der mittleren Änderung vom <i>Baseline</i>-Wert</p> <p><u>TWP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgeleitet vom Posten „Schlimmster Schmerz“ des BPI-SF oder vom Opioidanalgetika-Gebrauch. • Grad der Schmerzprogression entsprach entweder einer Erhöhung von ≥ 2 Punkten vom Baseline-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“ oder einer Erhöhung des Opioidanalgetika Gebrauchs um ≥ 10 mg/Tag vom Baseline-Wert. • Grad der Verbesserung des Schmerzes entsprach (a) entweder einer Abnahme von ≥ 2 Punkten vom Baseline-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“, während der Gebrauch von Opioidanalgetika um nicht mehr als 10 mg/Tag gegenüber dem Baseline-Wert zugenommen hat oder (b) einer Abnahme im Opioidanalgetika-Gebrauch gegenüber der vorherigen Visite um $>50\%$ ohne eine Zunahme des Postens „Schlimmster Schmerz“ um ≥ 2 Punkte vom Baseline-Wert • Wenn der Patient keine bestätigte Verschlechterung zum Zeitpunkt der Analyse hatte, wurde er am Tag des letzten auswertbaren OS (Kombination des Ansprechens von Opioidanalgetika-Gebrauch und „Schlimmstem Schmerz“) zensiert. <p>Primäranalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test für TWP • Resultate als Hazard Ratios • Punktschätzer des medianen TWP für jede Behandlungsgruppe und grafische Darstellung des TWP in Kaplan-Meier -Kurven <p>Sensitivitätsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test (basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch) • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox-PH-Modell für PFS) • Log-Rank-Test basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch, wobei die „Schlimmster Schmerz“ Bewertungen für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die für TWP zensiert wurden, extrapoliert wurden, um zu bestimmen, ob sie sich, basierend auf den gesammelten Daten, verschlechtert haben könnten. Falls ja, wurde eine kalkulatorische TWP in der Analyse benutzt.</p> <p>Die Subgruppenanalyse wurde in der ITT-Population mittels Log-Rank-Test für Opioidanalgetika-Gebrauch durchgeführt</p> <p><u>Reduktion von Opioidanalgetika-Gebrauch</u> Analyse mittels Logistischer Regression mit Kovariable Behandlung als einzige Kovariable, die auf der ITT Population basiert Resultate in Form von <i>Odds Ratios</i></p> <p><u>Dauer des Opioidanalgetika-Gebrauchs</u> Als Liste und Zusammenfassung</p> <p><u>FACT-G</u> Mittels FACT-G Fragebogen, der alle 12 Wochen bis Beendigung der randomisierten Studie vom Patienten ausgefüllt wurde. Berechnet wurden: Totaler FACT-G Wert und die 4 Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionales Wohlbefinden (FWB)</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 12a
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Vandetanib: 231, Placebo: 100</p> <p>b) Vandetanib: 231, Placebo: 99</p> <p>c) Patienten in ITT-Population: Vandetanib: 231, Placebo: 100</p> <p>Patienten in PP-Population: Vandetanib: 215, Placebo: 91</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1 Patient (1%, Placebo-Gruppe) erhielt keine randomisierte Behandlung aufgrund von Tod</p> <p>Protokoll Abweichungen (Vandetanib (V):16, Placebo (P):9):</p> <ul style="list-style-type: none"> Abweichungen von den Basis RECIST-Kriterien (V:2 (0,9%), P:2 (2%)):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Basis RECIST Überprüfung mehr als 28 Tage vor der ersten Dosis der randomisierten Behandlung: V:2 (0,9%), P:2 (2%) ● Abweichung von den Einschlusskriterien (V:10 (4,3%), P:5 (5%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein messbarer Tumor an <i>Baseline</i>: V:9 (3,9%), P:5 (5%) ○ Keine vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom: V:1 (0,4%), P:0 (0%) ● Abweichungen von den Ausschlusskriterien (V:1 (0,4%), P:0(0%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige oder aktuelle Malignitäten anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme der im Protokoll spezifizierten): V:1 (0,4%), P:0 (0%) ● Abweichungen von der Begleitmedikation (V:0 (0%), P:1(1%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme von CYP3A4 Induzierern für mindestens 14 Tage während der randomisierten Behandlung; V:0 (0%), P:1(1%) ● Abweichungen von der Randomisierung (V:4 (1,7%), P:1 (1%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine Dosis der falschen randomisierten Behandlung erhalten: V:4 (1,7%), P:0 (0%) ○ Wurde randomisiert, hat aber keine randomisierte Behandlung erhalten: V:0 (0%), P:1 (1%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschrieben: 23. November 2006 Letzter Patient eingeschrieben: 19. Oktober 2007 Daten <i>Cut-off</i> : 31. Juli 2009 Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> nach Daten <i>Cut-off</i> : 103 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endet: voraussichtlich im Dezember 2016
a: nach CONSORT 2010.		

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

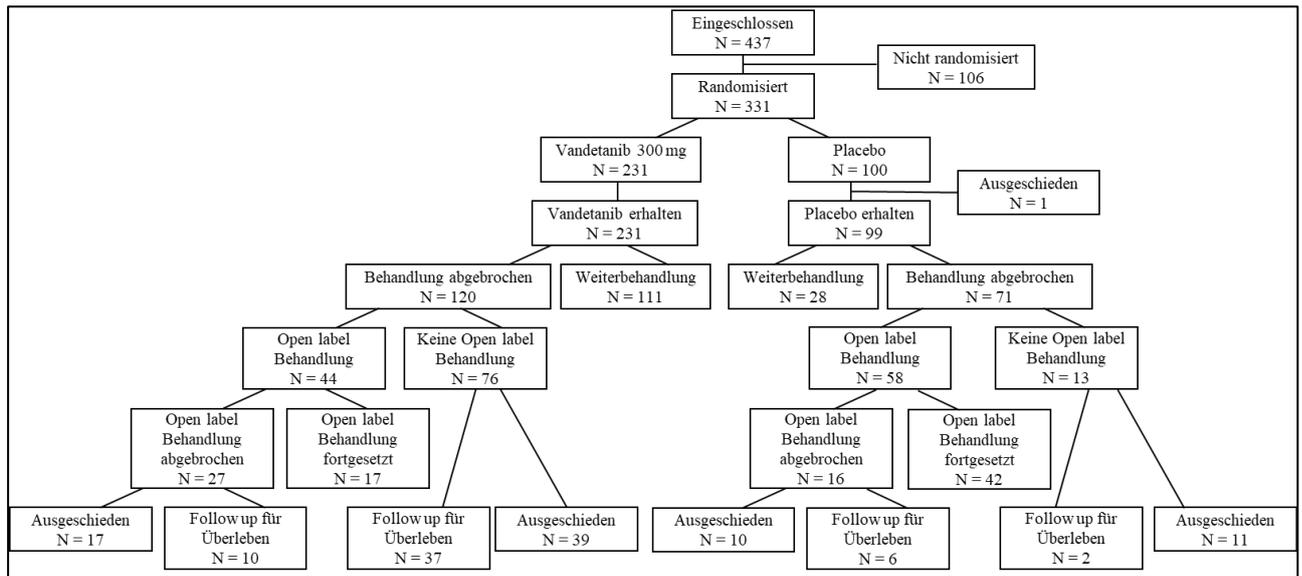


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der Patientenverteilung Studie 58

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 104

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Einleitung		
2	Hintergrund/ Rationale	Die Studie 104 wurde durchgeführt, um die Auflage der befristeten Zulassung von Vandetanib zu erfüllen. Das Nutzen/Risiko Verhältnis von Vandetanib 300 mg sollte unter den Bedingungen im Versorgungsalltag bei RET-negativen und RET-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischen nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht werden.
3	Zielsetzungen spezifische Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen	Bewertung des Nutzen/Risikoverhältnisses von Vandetanib (300 mg) bei RET-negativen und RET-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischen nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom
Methoden		
4	Studiendesign <ul style="list-style-type: none"> wichtige Elemente des Studiendesigns 	Dies ist eine prospektive internationale, multizentrische, nicht interventionelle, offene Beobachtungsstudie mit RET-positiven und RET-negativen Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischen nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasierendem medullären Schilddrüsenkarzinom behandelt mit Vandetanib. Da die Rekrutierung der RET-negativen Patienten schwierig verlief wurden RET-negative Patienten in den Studienzentren auch retrospektiv eingeschlossen. Des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Weiteren wurden auch insgesamt 47 Patienten der pivotalen Studie D4200C00058 mit neu analysierten RET Status eingeschlossen.</p> <p><u>Amendment 2 (21 Juni 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Patientenzahl auf 20 – 25 RET-positive und 20 – 25 RET-negative Patienten. • Zusätzlich retrospektiver Einschluss von RET negativen Patienten an den Studienzentren <p>Prospektiver und retrospektiver Einschluss von Patienten aus der randomisierten Phase 3 Studie D4200C00058, bei denen der RET-Mutationsstatus initial unbekannt war, und bei denen der Mutationsstatus anhand von archivierten Tumorproben nachträglich bestimmt werden konnte.</p>
5	<p>Rahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rahmen (Setting) und Ort der Studie • relevante zeitliche Angaben (Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und Datensammlung) 	<p>Die Studie wurde in 30 Studienzentren in 8 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Luxemburg, Niederlande, Spanien, UK durchgeführt.</p> <p>Erster Patient eingeschrieben: Februar 2014 Rekrutierungsende: Juli 2020 Daten <i>Cut-off</i>: 17.12.2020 Mittlere Dauer des <i>Follow-up</i> für RET-positiv Patienten: 24 Monate und für RET- Patienten 29 Monate</p>
6	<p>Studienteilnehmer</p> <p>(a) Kohortenstudie–Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung</p> <p>Fallkontrollstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen</p> <p>Querschnittsstudie – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an</p> <p>(b) Kohortenstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an</p> <p>Fallkontrollstudie – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anfänglich angestrebte Anzahl zu rekrutierender Patienten: 80 (40 RET-positiv und 40 RET-negativ), • tatsächlich rekrutierte Patienten: 97, davon 91 in der Studienpopulation zur Untersuchung der Sicherheit und davon 75 Patienten in der Untersuchung der Wirksamkeit (55 RET-positiv und 20 RET-negativ) <p>Beim Einschluss in die Studie wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung • Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter für prospektiv eingeschlossenen Patienten, keine Einschränkung für retrospektiv eingeschlossene Patienten • Histologische Diagnose von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. • Patienten mit symptomatischen und aggressiven sporadischen MTC mit einer nichtresektablen, lokal fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung • Messbare Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte Bewertung innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Behandlung, und ○ Definiert nach den RECIST Kriterien 1.1 bestimmt mittels CT oder MRT: mindestens 1 nicht bestrahlte Läsion von ≥ 10 mm im längsten Querschnitt (außer bei Lymphknoten, die ≥ 15 mm in der Kurzachse messen mussten),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>die für mehrfache Messungen geeignet waren. Kalzifizierte Läsionen wurden nicht als Zielläsionen bestimmt, außer es waren keine anderen messbaren Läsionen vorhanden</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patienten mit bekanntem RET-Mutationsstatus: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten, die Vandetanib verordnet bekamen: positiver oder negativer RET-Mutationsstatus ▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten, die kein Vandetanib verordnet bekamen: negativer Mutationsstatus ▪ Bei retrospektiv rekrutierten Patienten, die Vandetanib nicht verschrieben bekommen hatten oder Vandetanib verschrieben bekommen hatten: negativer Mutationsstatus ▪ Bei prospektiv rekrutierten Patienten wurde der Mutationsstatus 18 Monate vor Einschluss in die Studie bestimmt. Es wurde empfohlen eine Probe zu verwenden, die 6 Monate vor Einschluss entnommen wurde. Bei retrospektiv eingeschlossenen RET-negativen Patienten konnte der Mutationsstatus 18 Monate vor- oder nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. ● Bei prospektiv eingeschlossenen Patienten, die neu Vandetanib bekommen haben, erfolgte die Verschreibung gemäß der SmPC. Die Startdosis konnte bei Patienten mit moderaten Nierenfunktionsstörungen auf 200 mg reduziert werden. Bei retrospektiv eingeschlossenen Patienten war eine Einnahme gemäß der SmPC nicht gesichert. ● Die Entscheidung zur Verordnung von Vandetanib wurde unabhängig vom Studieneinschluss getroffen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorgegangene Behandlung mit Vandetanib gegen das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Nicht zutreffend für retrospektiv rekrutierte Patienten ● Teilnahme oder geplante Teilnahme an einer klinischen Studie, nicht zutreffend für retrospektiv eingeschlossene Patienten. ● Kontraindikationen gemäß der SmPC. Nicht zutreffend für retrospektiv eingeschlossene Patienten und Patienten, die kein Vandetanib bekamen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion ○ Serum Bilirubin >1,5 x Obergrenze des Referenzbereichs (ULRR, Upper Limit of Reference Range) ○ Patienten mit einem QT interval über 480 msec <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angeborenes Long-QT-Syndrom ▪ Medikamente, die ebenfalls zu einer QT-Verlängerung oder Torsade de pointes führen können: Arsen, Cisaprid, Erythromycin intravenös, Toremifen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Mizolastin, Moxifloxazin, Klasse IA und III Antiarrhythmika mit anderen Medikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktuell schwanger oder stillend ○ Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder Hilfsstoffen <ul style="list-style-type: none"> ● Kalium, Magnesium oder Kalzium außerhalb der normalen Laborwerte
7	<p>Variable</p> <ul style="list-style-type: none"> ● definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an. 	<p>Ziel war es das positive Nutzen/Risiko Verhältnis von Vandetanib, in der Dosis 300 mg im Versorgungsalltag bei Patienten mit nichtresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom sowohl für Patienten mit RET-positivem, als auch für Patienten mit RET-negativem Mutationsstatus zu bestätigen.</p> <p>Außerdem sollte der klinische Ausgang (inklusive PFS und ORR) von Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus, die kein Vandetanib erhalten hatten, untersucht werden.</p> <p><u>Endpunkte zur Wirksamkeit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (PFS, <i>progression free survival</i>) 2. objektiven Ansprechrate (ORR, <i>objective response rate</i>) 3. beste objektive Ansprechrate (BOR, <i>best objective response</i>) 4. Krankheitskontrollrate (DCR, <i>disease control rate</i>) 5. Dauer des Ansprechens (DOR, <i>duration of response</i>) 6. Zeit bis zum Ansprechen (TTR, <i>time to response</i>) 7. biochemisches Ansprechen (gemessen durch CTN und Carcinoembryonales Antigen (CEA)) 8. Dauer des Follow-ups, definiert als Datum der letzten Bewertung nach RECIST – datum der ersten Dosis der Studienmedikation +1 <ul style="list-style-type: none"> ● Radiologische Auswertung mittels RECIST Kriterien. Die Erhebungszeitpunkte fanden nach 3, 6, 9, 12, 18 und nach 24 Monaten statt. <p><u>Endpunkte zur Sicherheit</u></p> <p>Die Sicherheit wurde basierend auf unerwünschten Ereignissen, Vitalparametern, EKG-Daten und Laborparametern bewertet.</p> <p><u>Endpunkte zur Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unerwünschte Ereignisse vor Beginn der Behandlung: Reaktionen, die zwischen der Aufklärung und der ersten Dosis Vandetanib auftraten ● UE während der Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jede UE, die nach der ersten Dosis von Vandetanib auftrat ○ Jede UE, bei der sich die Schwere nach der ersten Dosis Vandetanib verschlechterte ● Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> ○ die zum Tod führten ○ Lebensbedrohlich waren ○ Zu Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts führten ○ Zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führte ○ Geburtsdefekte ○ Medizinisch bedeutend waren ● UE, die zum dauerhaften abbruch der Medikation mit Vandetanib führten ● Schweregrad der UE (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder behindernd, Tod) ● UE, die zum abbruch der Studie führten ● UE, die im Zusammenhang mit Vandetanib standen ● UE, die zum Tod führten <p><u>Erhobene Parameter:</u> <i>Im Studienverlauf mehrmals erhoben (genaue Erhebungszeitpunkte siehe Studienbericht):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vitalparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Puls ○ Blutdruck ○ Körpertemperatur ● EKG, QTc Intervall ● Begleitmedikation ● Symptome ● Opioidverbrauch ● Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> ○ Elektrolyte (Natrium, Calcium, Magnesium) ○ Thyroidea-stimulierendes Hormon ○ Nierenfunktion (Creatinin Clearance) ○ Leberfunktion (Bilirubin, Aspartat Aminotransferase, Alanin Aminotransferase, Gamma-Glutamyl Transferase, Alkalische Phosphatase)
8	Datenquellen/ Messmethoden <ul style="list-style-type: none"> ● Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- und Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt 	Prospektive Patienten: Daten wurde durch das Studienpersonal in ein webbasiertes Datenerfassungssystem erfasst. Retrospektive Patienten: Daten wurde aus den Datenbanken der jeweiligen Studienzentren und Krankenakten der Patienten (Rekrutierungsgrenze Jahr 2010) rausgesucht und übermittelt. Die Daten wurden in ein eCRF übertragen.
9	Bias <ul style="list-style-type: none"> ● Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um mögliche Ursachen von Bias zu begegnen 	Ein zentrales Review der Bildgebenden Verfahren erfolgte nicht. Es wurde ein Daten-Qualitätsbewertung durchgeführt, um einen Bias durch das Datenhandling zu vermeiden.
10	Studiengröße <ul style="list-style-type: none"> ● Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde 	Ursprüngliche geplante Studiengröße von 80 Patienten (je 40 Ret positiv und 40 RET-negativ) wurde auf Grund von Rekrutierungsschwierigkeiten angepasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		Sponsor und EMA stimmten überein, dass eine Studiengröße von 40 – 50 Patienten ausreichen, wobei jeweils 20 – 25 Patienten einen positiven bzw. negativen RET-Mutationsstatus haben sollten. Dafür wurde eine ORR von 35% angenommen.
11	Quantitative Variablen <ul style="list-style-type: none"> • Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde • Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum 	Quantitative Variablen wurden durch die Anzahl der beobachteten Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, erstes und drittes Quartil, Minimum und Maximum beschrieben.
12	Statistische Methoden <p>a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden</p> <p>(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden</p> <p>(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde</p> <p>(d) Kohortenstudie – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde</p> <p>Fallkontrollstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde</p> <p>Querschnittsstudie – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen</p> <p>(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen</p>	Es wurden verschiedene <u>Analysepopulationen</u> festgelegt: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitspopulation – alle Patienten, die mindestens eine Dosis Vandetanib erhalten haben • Population zur Untersuchung der Wirksamkeit – alle randomisierten Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen <p><u>Qualitative Variablen</u> wurden durch beobachtete Werte, Prozentangabe, Anzahl fehlender Werte, falls geeignet 2-seitiges 96%-Konfidenzintervall des Verhältnisses beschrieben (Patienten mit fehlenden Angaben wurden in die Prozentangaben nicht eingeschlossen).</p> <p>Für <u>Ereigniszeitanalysen</u> wurden, die mediane Zeit bis zum Ereignis und Anzahl und Prozent von jeder Gruppe unter Risiko zum letzten Beobachtungszeitpunkt beschrieben.</p> <p>Die Analysen wurden nach RET-Mutationsstatus, Studie und Gesamtpopulation (es sei denn anders beschrieben, für bestimmte Variablen) durchgeführt.</p> <p>Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Teilnehmer <p>a) Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen</p>	Es wurden 97 Patienten eingeschlossen (40 prospektive Patienten (30 RET-positiv, 7 RET-negativ); 10 retrospektive RET-negative Patienten; 47 Patienten aus der Studie D4200C00058 (36 RET-positiv und 11 RET-negativ)). Von denen 97 erhielten jedoch 6 kein Vandetanib. Die Studienpopulation zur Untersuchung der Sicherheit umfasst daher 91 Patienten. <p>22 Patienten waren nicht auswertbar. Gründe dafür waren:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	wurde und deren Daten ausgewertet wurden (b) Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an (c) Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	<ul style="list-style-type: none">• Keine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline (n = 15)• Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 6)• Kein Vandetanib erhalten (n = 1)
a: Nach STROBE 2007.		

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 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00058

Studie: Studie D4200C00058 (An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, PlaceboControlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Juni 2010)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da Patienten gemäß Good Clinical Practice vor Beginn der Studie über zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt werden müssen, ist die Gefahr einer Entblindung der Patienten und Behandler bei Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich gegen Placebo, gegeben. Daher wird endpunktspezifisch die mögliche Entblindung der Patienten diskutiert. Da für nahezu alle Endpunkte von einer Verblindung ausgegangen wird, wird auf Studienebene der Punkt mit „ja“ bewertet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des erwartenden Nebenwirkungsprofils ist die Gefahr einer Entblindung der Patienten und Behandler bei Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einem Vergleich gegen Placebo, gegeben. Daher wird endpunktspezifisch die mögliche Entblindung der behandelnden Ärzte diskutiert. Da für nahezu alle Endpunkte von einer Verblindung ausgegangen wird, wird auf Studienebene der Punkt mit „ja“ bewertet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit adäquater Durchführung von Randomisierung und Verblindung. Offensichtliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die zu Verzerrungen führen liegen nicht vor. Jedoch ist zu beachten, dass diese Bewertung für die Studie 58 gilt, jedoch wurden in die Studie 104 und unter Abschnitt 4.3.2.3 ausschließlich ein Teil der Patienten aus der Studie 58 eingeschlossen und retrospektiv ausgewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv zu bewerten und ist durch eine mögliche Entblindung aufgrund des typischen Nebenwirkungsprofils nicht beeinflusst.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **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:

Der Endpunkt „Tod“ ist stets objektiv zu bewerten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die primäre Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die primäre Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und es liegen keine Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird daher als niedrig bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben. Somit ist eine mögliche Entblindung aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Vandetanib ausgeschlossen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkt-Analyse wurde durch ein unabhängiges, verblindetes, zentrales Reviewverfahren erhoben, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und es liegen keine Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumorsprechen wird daher als niedrig bewertet.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine mögliche partielle Entblindung von Patienten im Vandetanibgruppe durch das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen erscheint unwahrscheinlich, da sich krankheitsbedingte Symptome und therapieassoziierte Nebenwirkungen überlagern und vom Patienten schwer zu differenzieren sind.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **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:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet, da die Erhebung dieses Endpunkts verblindet erfolgte, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine sonstigen endpunktspezifischen Aspekte vorliegen, die zu Verzerrungen führen können.

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D4200C00104

Studie: Studie D4200C00104 (International Observational Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib (Caprelsa™) 300 mg in RET Mutation Negative and RET Mutation Positive Patients with Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, inkl. Studienprotokoll (April 2021)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie 104 handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie. In die Studie wurden Patienten sowohl prospektiv als auch retrospektiv eingeschlossen.

2.

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

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten in die Wirksamkeits-Auswertung eingeschlossen, die mind. 1 Dosis Vandetanib erhielten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und eine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline hatten

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Patienten in die Wirksamkeits-Auswertung eingeschlossen, die mind. 1 Dosis Vandetanib erhielten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und eine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline hatten

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

Endpunkt: Tumoransprechen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten in die Wirksamkeits-Auswertung eingeschlossen, die mind. 1 Dosis Vandetanib erhielten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und eine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline hatten

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie, eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ist somit nicht möglich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden alle Patienten in die Sicherheits-Auswertung eingeschlossen, die mind. 1 Dosis Vandetanib erhielten, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und eine auswertbare RECIST-Bewertung zu Baseline hatten

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. 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:

Nicht durchzuführen, da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt.

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.
 - 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:
