

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lenvatinib (Lenvima<sup>®</sup>)*

Eisai GmbH

### **Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	34
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.....	40
4.3.1.1.4 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.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	53
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben - RCT.....	54
4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben - RCT.....	62
4.3.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....	70
4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit - RCT.....	72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	80

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	82
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	82
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	82
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	82
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	82
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	83
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	86
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	86
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	86
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	86
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	87
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	87
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	88
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	89
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	89
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	89
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	90
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	90
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	90
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	91
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	91
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	91
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	92
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	96
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	96
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	96
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	96
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	97
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	97
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	98
4.7	Referenzliste.....	99
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>101</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>111</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>113</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>114</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>123</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>136</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib.....	21
Tabelle 4-2: Demographische und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie....	29
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – 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.....	52
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts OS .....	55
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-14: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.06.2014) .....	59
Tabelle 4-15: Ergebnisse der adjustierten zusätzlichen Analysen zum Datenschnitt 15.11.2013 für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-16: Ergebnisse der nicht adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts PFS.....	63
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-20: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.11.2013).....	68

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	70
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit .....	72
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: HR (Datenschnitt: 15.03.2014).....	76
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: RR, OR und RD (Datenschnitt: 15.03.2014).....	77
Tabelle 4-29: Ergebnisse zu einzelnen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: HR (Datenschnitt: 15.03.2014).....	78
Tabelle 4-30: Ergebnisse der zusätzlichen Analysen zu einzelnen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	83
Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	84
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	85
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	87
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	88
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-40: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Endpunktebene.....	94
Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	96
Tabelle 4-42 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE .....	102
Tabelle 4-43 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE.....	105
Tabelle 4-44 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library.....	108

Tabelle 4-45 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene RCT aus der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund ..... 114

Tabelle 4-46 (Anhang): Studiendesign und -methodik der SELECT Studie ..... 124

Tabelle 4-47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SELECT Studie ..... 137

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib .....	40
Abbildung 3: HR der Patienten im Lenvatinibarm und der Patienten der Kontrollgruppe, die im OOL Teil der SELECT-Studie zu Lenvatinib gewechselt sind (Datenschnitt 15.06.2014).....	57
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.06.2014) .....	58
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 95 % KI (Datenschnitt 15.11.2013).....	65
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 99 % KI (Datenschnitt 15.11.2013).....	66
Abbildung 7: Flow-Chart der Patienten in der SELECT Studie .....	135

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medical Database
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Gigabecquerel
GEP	gene-expression profiling



ggf.	gegebenenfalls
HCC	Leberzellkarzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
HS	Halbsatz
IBS	Reizdarmsyndrom (Irritable Bowel Syndrome)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i.d.R.	In der Regel
IIR	Unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review)
INR	International Normalized Ratio
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighted
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheit (für Stoffmengen; International Unit)
IxRS	Interactive Voice-response and Web-response system
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
mCi	Milli-Curie
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
μ	Mikro
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N, n	Anzahl (Number)
n.b.	nicht berechenbar (Not estimable)
NE	Not estimable (nicht berechenbar)
NMH	niedermolekulares Heparin
Nr.	Nummer

NSCLC	Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OOL	Optional open label
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
QT	Dauer des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
QTc	Korrigierte Zeit von Q zu T im Elektrokardiogramm (corrected QT interval)
RAI	Radiojodtherapie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SELECT	Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastasis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate), Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Lenvatinib erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ (1). Der Orphan Drug Status wurde am 26.04.2013 von der Europäischen Union (EU)-Kommission anhand der Orphan Designation EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121 erteilt (2, 3). Mit Datum vom 14.04.2015 wurde der Orphan Drug Status durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) erneut bestätigt (4).

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. Halbsatz (HS) SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

##### **Datenquellen**

Zur Ermittlung der Evidenz aus Studien zu Lenvatinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wurden bibliographische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medical Database (EMBASE) und Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter und Suchstrategien durchgeführt. Zudem wurden Studienregister systematisch mittels vorab definierter Schlagwörter durchsucht. Weitere Daten wurden firmeninternen Datenquellen entnommen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien wurden gemäß den Vorgaben des G-BA in Abschnitt 4.2.2 gewählt.

Die Selektion der relevanten Studien aus der bibliographischen Recherche und der Recherche in den Studienregistern wurde gemäß diesen Kriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst.

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

Die aus der Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial; RCT) wird gemäß der ITEMS 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements beurteilt. Neben der Checkliste des CONSORT Statements werden auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind beispielsweise die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung (insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen), die Verblindung, die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden und der Umgang mit Studienaustritten und Protokollverletzern. Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herausgegebenen allgemeinen Methoden herangezogen (5). Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotenzials betrachtet.

### **Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib bei erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die „Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT)“ Studie, herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte untersucht und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen:

#### Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

#### Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

## Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad 3+4
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Daten zum Endpunkt Lebensqualität wurden im Rahmen der SELECT Studie nicht erhoben. Alle verwendeten Endpunkte werden in diesem Nutzendossier als patientenrelevant erachtet und sind validiert.

- Besonders in der Onkologie gilt das OS gemäß des Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie als herausragendes Therapieziel und gilt somit als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (6).
- Darüber hinaus resultiert aus der großen Heterogenität der Krankheitsbilder und der Therapieindikationen in der Onkologie eine Vielfalt möglicher und sinnvoller Endpunkte, zu denen PFS, einer der am häufigsten verwendeten primären Endpunkte bei Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie zählt. Dieser Endpunkt wurde in den letzten Jahren von der EMA und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert, Hintergrund war jeweils der Nachweis einer Wirksamkeit in klinischen Studien (7). Länger anhaltendes PFS wird meistens als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (8). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (9). Für die Zulassung von Lenvatinib wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der SELECT Studie herangezogen.

Die objektive Ansprechrate (ORR) wird im Rahmen dieses Nutzendossiers genutzt, um die Ergebnisse des PFS unterstützend darzustellen, wird jedoch nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen und daher nur ergänzend beschrieben.

- UE werden grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte betrachtet, da sie gemäß IQWiG Methodenpapier einen „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ darstellen (5). In der SELECT Studie erfolgte die Erhebung der UE nach internationalen Standards anhand der Kriterien gemäß CTCAE. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden ausschließlich UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten herangezogen. Der Endpunkt UE ist durch den

Einschluss mehrerer Surrogatparameter wie z. B. Laborparameter nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen worden.

Für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat ergeben sich aus der SELECT Studie folgende Ergebnisse:

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt OS wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da den Patienten aus der Kontrollgruppe (Placebogruppe) nach Auftreten eines Progresses der Wechsel in die Lenvatinib-Gruppe erlaubt war. Damit geht eine Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib einher. Um den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen wurde für diese Verzerrung unter Verwendung des Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) adjustiert, wie es von der EMA erfragt wurde. Eine datengetriebene Berichterstattung wird daher ausgeschlossen. Weitere Hinweise auf eine Verzerrung der Ergebnisse zum OS bestehen nicht.

In der mittels RPSFTM adjustierten Hauptanalyse zum OS mit Datenschnitt 15.06.2014 zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Gesamtüberlebensvorteil von Lenvatinib ( $p=0,0051$ ; Test auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard Modell). Die Daten dieses 2. Datenschnitts sind aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen die aussagekräftigsten. In der Lenvatinib-Gruppe ist die mediane Überlebensdauer in Monaten noch nicht erreicht, da weniger als die Hälfte der Patienten verstorben sind. Die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (95 % KI) liegt mit 30,9 Monaten sehr deutlich über der medianen Überlebensdauer der Placebo-Gruppe (19,1 Monate). Das Hazard Ratio (HR) beträgt 0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82). Zusätzliche Analysen zum OS ohne Adjustierung und zum weiteren Datenschnitt 15.11.2013 stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse und unterstreichen die Konsistenz der Ergebnisse zum OS.

Für den Endpunkt OS ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit somit ein erheblicher Zusatznutzen zugunsten von Lenvatinib für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

### Morbidität

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft, da eine adäquate Verblindung im Rahmen der SELECT Studie durchgeführt und über die Dauer der Studie aufrechterhalten wurde. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert wurden.

Die Analyse des Endpunkts PFS ergibt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Lenvatinib (18,3 Monate) im Vergleich zu Placebo (3,6 Monate)



( $p < 0,0001$ ). Das HR, basierend auf einem nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierten Cox-Modell beträgt 0,21 (95 % KI: 0,16; 0,28). Ebenfalls durchgeführte Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt PFS stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse und unterstreichen die Konsistenz der Ergebnisse zum Endpunkt PFS. Auch die Ergebnisse des Surrogatendpunkts ORR untermauern diesen Vorteil.

Für den Endpunkt Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, die mit Lenvatinib behandelt werden.

### Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor.

### Verträglichkeit

Die Analyse der Verträglichkeitsdaten basiert auf der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine Verzerrung vor. Das Verzerrungspotenzial der Verträglichkeitsendpunkte UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten ist folglich als niedrig einzustufen. Für den Endpunkt UE wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da dieser Endpunkt auch Surrogate (z. B. Änderungen von Laborparametern) enthält. Wie bereits oben ausgeführt wird der Endpunkt UE aufgrund des Einschlusses von Surrogatparametern nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib herangezogen.

Bei der Analyse der Zeiträume bis zum ersten Auftreten eines UE zeigt sich in der SELECT Studie für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten) ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Lenvatinib. Bei der Einschätzung des Schadenspotenzials von Lenvatinib muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei der SELECT Studie um eine rein placebokontrollierte Studie handelt. Aufgrund dieses Studiendesigns ist von einem erhöhten Schadenspotenzial zuungunsten des Verums, in diesem Fall Lenvatinib, auszugehen.

Für die Endpunkte Verträglichkeit zeigt sich zusammenfassend ein erheblich größerer Schaden zuungunsten von Lenvatinib im Vergleich zu Placebo.

### **Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für den Endpunkt OS ergibt sich für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat,

ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Beim Endpunkt Morbidität zeigt sich ebenfalls ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

Auf der Schadenseite findet sich für alle Endpunkte der Verträglichkeit ein erheblich größerer Schaden für Patienten die mit Lenvatinib behandelt wurden. Da der Vergleich jedoch gegen Placebo durchgeführt wurde, ist ein höheres Schadenspotenzial zu erwarten. Zudem werden die unter der Therapie mit Lenvatinib beobachteten UE als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Lenvatinib vorhersehbar und beherrschbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib sowohl hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit als auch insbesondere der stark verlängerten Zeit bis zum Eintritt eines Progresses sowohl relativ (HR) als auch absolut (Unterschied der Mediane) ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) erheblich, denn es wird eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im OS und PFS erreicht.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wird diese Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib durch die Bewertung der Verträglichkeit verglichen mit Placebo nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

**In der Gesamtschau ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.**

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (OS), Morbidität (PFS), Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Lenvatinib erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ (1). Der Orphan Drug Status wurde am 26.04.2013 von der EU-Kommission anhand der Orphan Designation EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121 erteilt (2, 3). Mit Datum vom 14.04.2015 wurde der Orphan Drug Status durch das COMP erneut bestätigt (4).

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen. Entgegen den Erläuterungen zu diesen beiden Abschnitten sind die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 ebenfalls nicht auszufüllen. Der G-BA

stellt dem pharmazeutischen Hersteller jedoch frei, auch darüber hinaus Angaben in anderen Abschnitten zu machen, sofern dies nach Ermessen des Herstellers der strukturierten Darstellung der Ergebnisse zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens dient. Eisai hat diese Möglichkeit aufgegriffen.

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber einer ZVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des G-BA bestimmt.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

##### **Studienpopulation**

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

##### **Intervention**

Die Intervention ist Lenvatinib (Lenvima<sup>®</sup>), ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) für multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, der über einen neuartigen Bindungsmodus selektiv die Kinaseaktivität von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Rezeptoren sowie die Aktivität weiterer Thyrosinkinasen inhibiert.

##### **Vergleichstherapie**

Lenvatinib hat seit dem 26.04.2013 den Status als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens für die Behandlung des follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinoms (2, 3) und

ist gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden seit dem 28.05.2015 zugelassen (1, 10). Mit Datum vom 14.04.2015 wurde der Orphan Drug Status durch das COMP erneut bestätigt (4).

Somit gilt der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib laut § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer ZVT ist daher nicht erforderlich.

### **Endpunkte**

Als Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens sollen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 3 Abs. 1 und § 5 Abs. 2) patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen werden (11). Für das vorliegende Nutzendossier werden deshalb die Endpunkte Mortalität (OS), Morbidität (PFS) und Verträglichkeit definiert.

### **Studientyp**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib kann mittels prospektiver RCT am besten bewertet werden. In der Selektion gilt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

### **Studiendauer**

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

**Ein- Ausschlusskriterien**

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund	Kürzel
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	Erwachsene Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres/follikuläres/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	A1
Indikation	progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, radiojod-refraktäres differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Patienten, die nicht an einem progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom leiden	A2
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können	A3
Intervention	Lenvatinib (Lenvima®)	Keine Intervention mit Lenvatinib (Lenvima®)	A4
Dosierung/Applikation	Kontinuierliche Gabe von Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel), einmal täglich, oral eingenommen	Andere Dosierung bzw. Applikation	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen zu RCT	Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien	A6
Studiendesign	RCT	Keine RCT	A7
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen		A8
Veröffentlichungszeitraum	Keine Einschränkungen		A9
Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation	A10
Studienstatus	Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen	A11
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 07.04.2015 systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für alle Datenbanken wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), abrufbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/db/index.htm> verwendet. In [Anhang 4-A](#) in [Tabelle 4-42](#), [Tabelle 4-43](#) und [Tabelle 4-44](#) ist die jeweilige Suchstrategie mit den in der Recherche verwendeten Schlagwörtern, eingeteilt nach Intervention und Indikation dargestellt.

Um die bibliografische Literaturrecherche auf RCTs zu beschränken, wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE ein Suchfilter nach Wong verwendet ([12](#)). Der Suchfilter dient der Optimierung zwischen Sensitivität und Spezifität und wurde entsprechend der jeweiligen Datenbank adaptiert.

Bezüglich der Sprache oder des berücksichtigten Publikationsjahres wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

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



kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche erfolgte am 01.04.2015 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suchstrategie und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in [Anhang 4-B](#) hinterlegt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurden in das Literaturarchivierungsprogramm Endnote X7 importiert und gespeichert. Doppelte Literaturstellen wurden gekennzeichnet und nicht weiter berücksichtigt. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherchen definierten Einschlusskriterien überprüft (siehe Abschnitt [4.2.2](#)). Falls die Zusammenfassung einen Hinweis auf Übereinstimmung lieferte, wurden die Studien im Volltext bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst.

Die Ergebnisse der Recherche in den Studienregistern wurden auf doppelte Treffer untersucht. Doppelte Studien wurden gekennzeichnet und entfernt. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf

Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien überprüft. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst. Die Ausschlussgründe werden pro Studie in [Tabelle 4-45](#) angeführt.

#### 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.*

Zur Bewertung von Verzerrungspotenzialen wurden Angaben der identifizierten Studien gemäß den Kriterien in [Tabelle 4-47](#) im [Anhang 4-F](#) extrahiert. Zur Extraktion wurden die Studienberichte der herstellereigenen Studien herangezogen.

Bei der Beurteilung der Methodik der Studie wurden die für das Studiendesign gültigen Kriterien herangezogen, um mögliche Verzerrungspotenziale der Studie, die die Aussagekraft der Studienergebnisse einschränken könnten, abzuschätzen.

Die aus der Recherche resultierenden Studien sollten RCTs sein. Um Verzerrungen auf Studienebene hinsichtlich der Selektion der Studienpopulation auszuschließen, müssen in der Studie adäquate Methoden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz angewandt und sichergestellt worden sein, damit die Sequenz den Behandlern verborgen blieb.

Um Verzerrungspotenziale auf Endpunktebene zu bewerten, wurde der Umgang von Drop-outs in den statistischen Analysen bewertet. Eine Analyse der Daten der Intention-to-treat Population (ITT) wurde dabei als Methode mit einem geringen Verzerrungspotenzial angesehen. Für eine RCT mit hoher Evidenz ist in der Regel eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler Voraussetzung. Weiterhin sollte nicht nur die Methodik der Studie, sondern auch die Art und Weise der Darstellung der Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Alle im Studienprotokoll festgelegten Zielgrößen müssen vollständig berichtet sein.

## **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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 selektierten RCT werden gemäß den ITEMS 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste (13) als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS (14) zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (ITEM 3-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8-12). Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden herangezogen (5).

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst beurteilt nach den Angaben zu der Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses. Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (ITEM 13 -16). Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein (5, 14). Zur Beurteilung der Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. KI der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen empfehlenswert. Als weiteres wichtiges Ergebnis sollten alle relevanten unerwünschten Ereignisse (UE) dargestellt sein (ITEM 18). Abschließend wird beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden. Daraus wird das Verzerrungspotenzial für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

---

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

<sup>2</sup> 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.

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. Die nachfolgende [Tabelle 4-2](#) gibt einen Überblick über die demographischen und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie.

Tabelle 4-2: Demographische und Baseline-Patientencharakteristika der SELECT Studie

Kategorie	Ausprägung
Geschlecht	Männlich, weiblich
Alter	Jahre
Altersklasse	≤65, >65 Jahre
Region	Europa, Nordamerika, Andere
Ethnische Gruppe	Kaukasier, Schwarz oder Afro-Amerikaner, Asiaten (Japaner, andere Asiaten), Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner, Andere
Ethnizität	Spanisch oder lateinamerikanisch, nicht spanisch oder lateinamerikanisch
TSH (μIU/ml)	≤0,5; >0,5 bis ≤2,0; >2,0 bis ≤5,5
Körpergewicht	Kilogramm
Körpergröße	Zentimeter
ECOG-PS	0, 1, 2, 3
Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien	0, 1
Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IU: internationale Einheit (für Stoffmengen); μ: Mikro; ml: Milliliter; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor.	

### Patientenrelevante Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der SELECT Studie das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS und die ORR untersucht. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Verträglichkeit der Behandlung untersucht. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

#### Mortalität

- OS

#### Morbidität

- PFS

#### Verträglichkeit

- UE mit CTCAE Grad 3+4
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Das OS wird in RCTs als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter

patientenrelevanter Endpunkt. Im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben (6).

Das **PFS** wird als Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Eintretens eines Progresses oder des Todes definiert. Das PFS ist in der Onkologie einer der am häufigsten verwendeten primären Endpunkten in Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Dieser Endpunkt wurde in den letzten Jahren sowohl von der EMA als auch von der FDA bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert (7). Dabei wird ein länger anhaltendes PFS zumeist als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist um Verträglichkeitsendpunkte zu überwiegen (8). Auch das BfArM erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (9). Der Endpunkt PFS wird dem folgend im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, da sich mit Eintritt eines Progresses die Gesamtüberlebenszeit des Patienten verringert und die Lebensqualität eingeschränkt ist.

PFS wurde in der SELECT Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat). Die Tumorprogression wurde mittels einer verblindeten, unabhängigen radiologischen Bewertung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien Version 1.1 durch ein Zentrallabor bestätigt (15). Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar (16). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (16).

Zur Konsistenzprüfung des Endpunkts PFS werden zusätzlich die Ergebnisse des Endpunkts Objektive Response Rate (ORR) dargestellt. Die ORR wird dabei nicht als Endpunkt für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern dient ausschließlich der weiteren Untermauerung der Effektstärke des Endpunkts PFS. Die **ORR** wird als Anteil der Studienpopulation mit der besten Gesamtansprache von Teil- und Komplettantwort definiert. Im vorliegenden Nutzendossier wird der Endpunkt ORR ergänzend im Rahmen des Endpunkts PFS dargestellt.

In der SELECT Studie wurde die ORR als Anteil der Patienten mit der besten Ansprechrate in Form eines kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) oder eines teilweisen Ansprechens (Partial Response, PR) definiert. Die beste Ansprechrate wurde mittels einer verblindeten, unabhängigen radiologischen Bewertung (Independent Imaging Review, IIR) anhand der RECIST 1.1 Kriterien bestimmt (15).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen keine Daten vor.

**UE** werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (5).

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, die UE mit CTCAE Grad 3+4, die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führten ausführlich dargestellt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

<sup>5</sup> 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.

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



Für das vorliegende Nutzendossier zu Lenvatinib bei der Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, werden zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten SELECT Studie herangezogen. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

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

mittels RPSFTM zusätzlich für den Datenschnitt 15. November 2013 dargestellt. Die Methodik des RPSFTM ist in Kapitel [4.3.1.2.1](#) beschrieben.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Gemäß den Vorgaben des G-BA betreffend Format, Gliederung sowie der einzureichenden Unterlagen im Rahmen der Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung sind in Modul 4 eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug nur die Abschnitte [4.4.2](#) und [4.4.3](#) vom pharmazeutischen Unternehmer auszufüllen (siehe [4.2.1](#)).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

Lenvatinib erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“ (1). Der Orphan Drug Status wurde am 26.04.2013 von der EU-Kommission der EMA anhand der Orphan Designation EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121 erteilt (2, 3).

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber einer ZVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich. Daher wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
E7080-G000-303	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend	Juli 2011 bis November 2013 (Datenschnittpunkt für die primäre Analyse) Verlängerungsphase laufend	Lenvatinib, Placebo
E7080-G000-201	nein	ja	abgeschlossen	August 2009 bis April 2011 Verlängerungsphase laufend	Lenvatinib
E7080-J081-208	nein	ja	laufend, nicht rekrutierend	September 2012 bis September 2013 Verlängerungsphase laufend	Lenvatinib

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

Der Stand der [Tabelle 4-3](#) „Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ist der 02.04.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in [Tabelle 4-3](#) genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
E7080-G000-201	keine Vergleichsintervention, einarmige Studie
E7080-J081-208	keine Vergleichsintervention, einarmige Studie

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

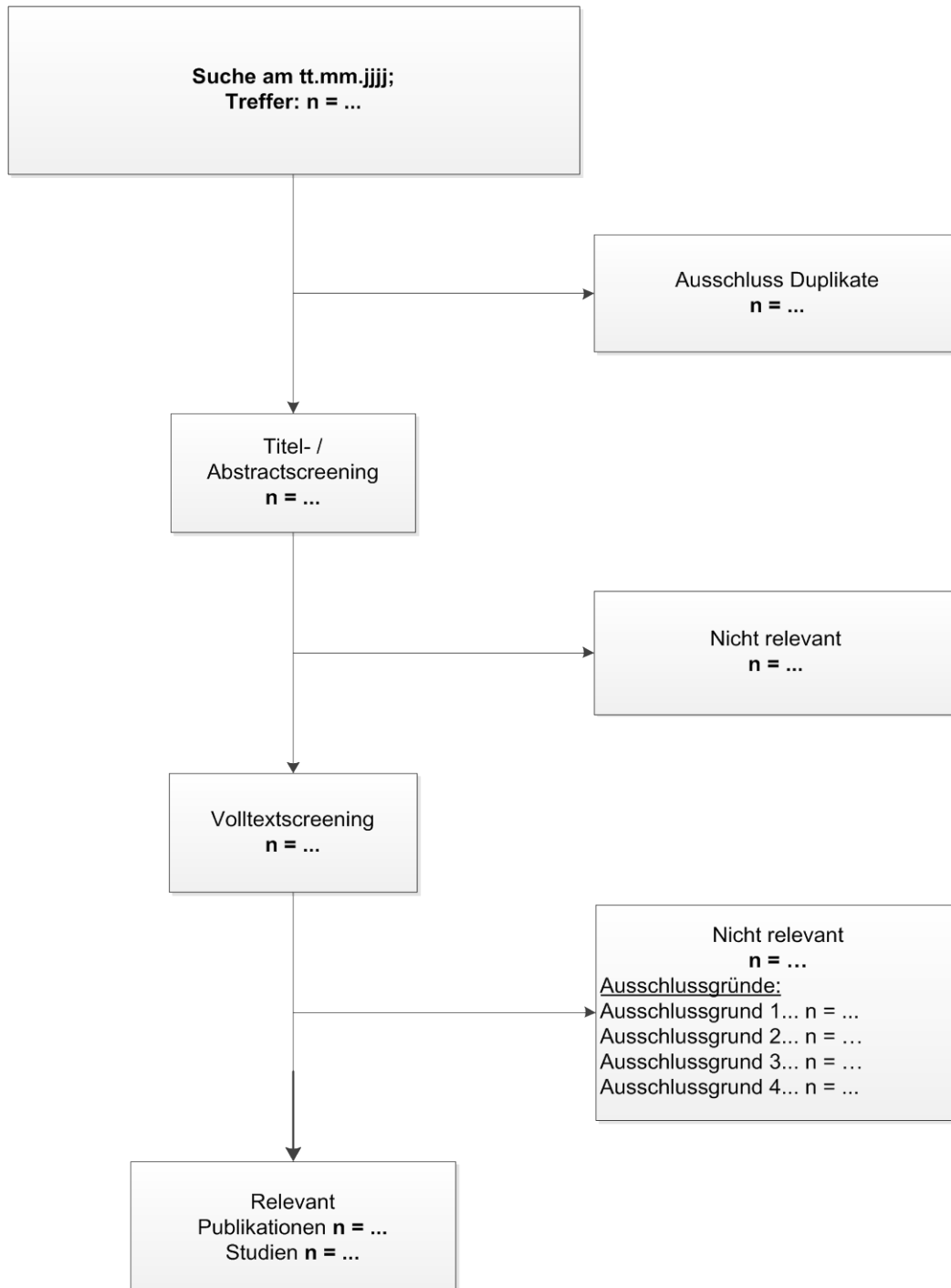


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen Recherche wurden insgesamt 14 Literaturstellen identifiziert, davon zwei in MEDLINE, elf in EMBASE und eine in der Cochrane Library. Es verblieben elf Literaturstellen zur Erstselektion, nach der Bereinigung von drei Duplikaten. Nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen in der Erstselektion wurden zehn Literaturstellen



übereinstimmend von beiden Reviewern ausgeschlossen. Demnach verblieb eine eingeschlossene Literaturstelle, die im Volltext bewertet wurde (17). Die im Volltext bewertete Literaturstelle wurde von den Reviewern nach der Bewertung als relevant erachtet.

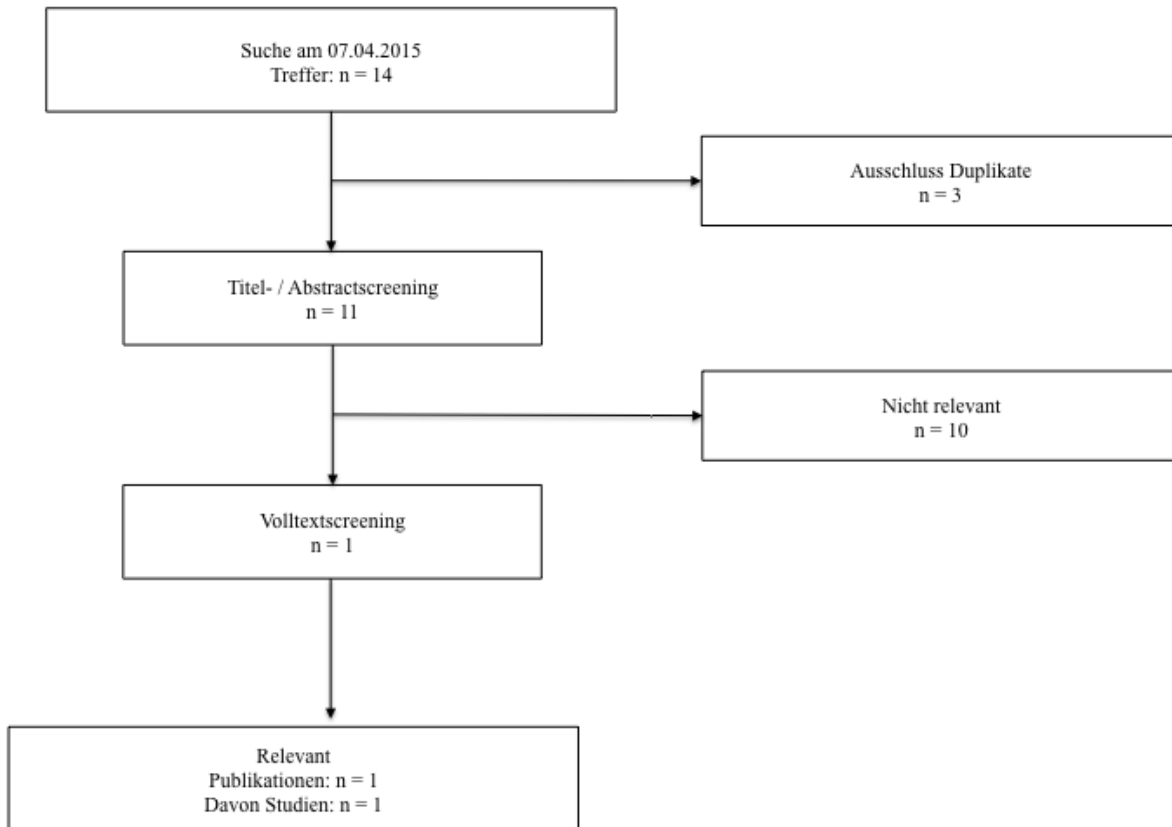


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Lenvatinib

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe [Tabelle 4-3](#)) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
A Multicenter, Randomized , Double- Blind, Placebo- Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiate d Thyroid Cancer (NCT01321 554)	Clinicaltrials.gov, EUCTR, ICTRP, Pharm Net Bund	Ja (E7080-G000- 303)	Ja	laufend, nicht rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-5](#) 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.*

Die Recherche in Studienregistern zur Identifikation von RCTs mit Lenvatinib wurde am 01.04.2015 durchgeführt.

#### **4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
SELECT Studie	ja	ja	nein	ja (15)	ja (18)	ja (17)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>keine</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in [Anhang 4-E](#) zu hinterlegen.

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
SELECT Studie	RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert; 2:1 Randomisierung; Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, wurden automatisch in einer Extensionsphase weiterbeobachtet, und konnten dort optional mit Lenvatinib open-label behandelt werden; alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom, die in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt einen bestätigten Progress ihrer Erkrankung erlitten haben	Lenvatinib (n=261) Placebo (n=131)	1. Prä-Randomisierungsphase: Screening- und Baseline-Zeitraum (bis zu 28 Tage) 2. Randomisierungsphase: bis zum 214. Progressions-Ereignis 3. Extensionsphase: Möglichkeit des Cross-over zur Open-Label Behandlung mit Lenvatinib nach bestätigtem Progress für Patienten des Placeboarms alternativ direkter Übergang in Follow-up Zeitraum	Ort: 117 Zentren in 5 Regionen (Europäische Union, Nordamerika, Asiatisch-Pazifischer Raum, Japan und Lateinamerika) Zeitraum: 26.07.2011 bis 15.11.2013 (Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS ORR Sicherheitsparameter
Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; IIR: Independent Imaging Review; mg: Milligramm; OS: Overall Survival; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Clinical Trial; z.B.: zum Beispiel.						

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

<b>Studie</b>	<b>Lenvatinib</b>	<b>Placebo</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SELECT Studie	Lenvatinib 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel), oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungszyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)	Placebo, Hartkapseln entsprechend den Hartkapseln von Lenvatinib, oral, einmal täglich morgens, kontinuierlich (Ein Behandlungszyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert)	Patienten im Placeboarm, bei denen in der randomisierten Phase eine Progression mittels IIR festgestellt wurde, sind automatisch in der Extensionsphase weiterbeobachtet worden, und durften dort optional mit Lenvatinib open-label behandelt werden oder gingen alternativ direkt in die Follow-up-Phase über.
Abkürzungen: etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; IIR: Independent Imaging Review; mg: Milligramm; z.B.: zum Beispiel.			

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

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

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

<b>Charakteristika</b>	<b>Lenvatinib (N=261)</b>	<b>Placebo (N=131)</b>	<b>Gesamt (N=392)</b>
Ethnische Gruppe (N (%))			
Kaukasisch	208 (79,7)	103 (78,6)	311 (79,3)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	4 (1,5)	4 (3,1)	8 (2,0)
Asiatisch	46 (17,6)	24 (18,3)	70 (17,9)
Japanisch	30 (11,5)	11 (8,4)	41 (10,5)
Andere	16 (6,1)	13 (9,9)	29 (7,4)
Hawaiianer/Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Andere	2 (0,8)	0	2 (0,5)
Ethnizität (N (%))			
Spanisch oder Latino	10 (3,8)	9 (6,9)	19 (4,8)
Nicht spanisch oder Latino	251 (96,2)	122 (93,1)	373 (95,2)
TSH (µIU/ml), (N (%))			
≤0,5	226 (86,6)	120 (91,6)	346 (88,3)
>0,5 bis ≤2,0	25 (9,6)	10 (7,6)	35 (8,9)
>2,0 bis ≤5,5	10 (3,8)	1 (0,8)	11 (2,8)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (Standardabweichung)	75,7 (19,94)	78,3 (22,36)	76,6 (20,79)
Median (Min-Max)	73,3 (33-155)	74,0 (31-165)	73,5 (31-165)
Körpergröße (cm) <sup>1</sup>			
Mittelwert (Standardabweichung)	166,2 (10,68)	168,2 (11,71)	166,8 (11,07)
Median (Min-Max)	166,0 (138-193)	168,0 (145-198)	166,4 (138-198)
ECOG-PS (N (%))			
0	144 (55,2)	68 (51,9)	212 (54,1)
1	104 (39,8)	61 (46,6)	165 (42,1)
2	12 (4,6)	2 (1,5)	14 (3,6)
3	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien (N (%))			
0	195 (74,7)	104 (79,4)	299 (76,3)
1	66 (25,3)	27 (20,6)	93 (23,7)
<p><sup>1</sup> Bezieht sich auf N=255 Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden und N=130 Patienten, die Placebo erhalten haben (Gesamt: N=385)</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; N: Anzahl; Min: Minimum; Max: Maximum; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; µ: Mikro; IU: Internationale Einheit; ml: Milliliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor.</p> <p>Quelle: (15)</p>			

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde die SELECT Studie herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, Endpunkte, statistischen Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

### **Studiendesign**

Die SELECT Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie, die Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die Studie selbst unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prä-Randomisierungsphase, 2. Randomisierungsphase und 3. Extensionsphase. In der ersten Phase, der Prä-Randomisierungsphase wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt (Screening-Zeitraum). Im Anschluss hieran wurden die aktuell bestehenden Krankheitscharakteristika erhoben (Baseline-Zeitraum) und erneut die Eignung zur Studienteilnahme geprüft. In der zweiten Phase, der Randomisierungsphase wurden die Patienten mittels verblindeter 2:1 Randomisierung einem der beiden Studienarme, dem Lenvatinibarm mit einer Dosierung von 24 mg einmal täglich oral oder dem Placeboarm, zugeteilt. Die gesamte Randomisierungsphase begann mit der verblindeten, zufälligen Zuteilung des ersten Patienten und endete zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse, definiert durch 214 Ereignisse in Form eines mittels IIR bestätigten Progresses der Erkrankung oder des Todes vor Eintritt eines Progress. Die einzelnen Patienten verblieben bis zu dem Zeitpunkt verblindet in der Randomisierungsphase bis entweder ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, ein UE eintrat, das zum Therapieabbruch führte oder die Einwilligung zur Teilnahme widerrufen wurde. Patienten, bei denen ein Progress auftrat, wurden in die Extensionsphase aufgenommen. Zum Zeitpunkt der primären Analyse, also nach Eintreten von 214 Ereignissen wie oben beschrieben, wurde die Verblindung für alle in der Randomisierungsphase verbliebenen Patienten aufgehoben und diese gingen in die Extensionsphase über. Die dritte Phase, die Extensionsphase besteht aus einer Open-Label Behandlungsphase mit Lenvatinib und einem Follow-up Zeitraum. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase open-label mit Lenvatinib behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine Open-Label Behandlung mit Lenvatinib entschieden oder die die Behandlung mit Lenvatinib abgebrochen haben, sind direkt in den Nachbeobachtungszeitraum übergegangen. (15).

### **Randomisierung**

Die Randomisierung in der SELECT Studie erfolgte zufällig in einem 2:1 Verhältnis entweder zur Behandlung mit Lenvatinib oder zur Behandlung mit Placebo, stratifiziert nach geographischer Region, Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien und

Alter. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker bewertet, anerkannt und anschließend unter Verschluss gehalten. Die Randomisierung wurde zentral anhand eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems (Interactive Voice-response and Web response-System, IxRS) durchgeführt (15).

### **Endpunkte**

Als primärer Endpunkt wurde in der SELECT Studie das PFS untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, die ORR sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht (15). In dem vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

#### Mortalität

- OS

#### Morbidität

- PFS

#### Verträglichkeit

- UE mit CTCAE Grad 3+4
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

### **Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte**

Alle Analysen für die SELECT Studie zum primären Datenschnittpunkt mit Datum 15.11.2013 wurden sowohl für die unabhängige radiologische Bewertung des Tumors (IIR) als auch für die Bewertung durch den Prüfarzt durchgeführt, wobei der primäre Endpunkt PFS alleinig auf dem IIR des Tumors basiert (15).

Für den primären Endpunkt PFS wurde in der SELECT Studie das HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines nach geographischer Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Der dazugehörige Median, die Quartile sowie die PFS-Raten zu den Zeitpunkten 6, 12, 18 und 24 Monate wurden anhand der Kaplan-Meier Produkt-Limit-Methode geschätzt (15).

Für den sekundären Endpunkt OS wurde in der SELECT Studie das HR von Lenvatinib versus Placebo anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells stratifiziert nach geographischer Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien berechnet (15). Aufgrund der Möglichkeit zum Cross-over für die mit Placebo



behandelten Patienten besteht in der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS ein Confounding. Um diese Verzerrung zu korrigieren wurde mit Hilfe eines RPSFT-Modells eine adjustierte Analyse des Endpunkts OS durchgeführt. Die adjustierte Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15.06.2014 stellt die Hauptanalyse in dem vorliegenden Nutzendossier dar, da die Daten dieses 2. Datenschnitts aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen die aussagekräftigsten sind. Zudem werden die adjustierte Analyse des weiteren Datenschnittes zum 15.11.2013 sowie die nicht adjustierten Analysen beider Datenschnitte als Sensitivitätsanalysen gezeigt.

Die als Hauptanalyse verwendete Methodik des RPSFT-Modell wird im Folgenden detailliert beschrieben.

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

- FASFL ist der Indikator für die ITT Population, die alle randomisierten Patienten enthält.
- OOLFL ist der Indikator für die optionale offene Analysepopulation, die alle Patienten enthält, die Lenvatinib in der optionalen offenen Phase erhielten
- TR01SOT und TR01EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der Randomisierungsphase.
- TR02SDT und TR02EDT repräsentieren den Behandlungsbeginn und das -ende in der optionalen offenen Phase.
- TRT01PN und TRT01AN repräsentieren den geplanten und den aktuellen Behandlungscode in der Randomisierungsphase. Placebo entspricht 0, Lenvatinib der 24. Kein Patient bekam eine davon abweichende Behandlung, d.h. es gab keine Randomisierungsfehler, so dass diese beiden Variablen identisch waren.
- PARAMCD='OS1' indiziert die Daten zum OS ohne Berücksichtigung des Behandlungs-Cross-over.
- STARTDT ist der Start des OS (= Datum der Randomisierung).
- ADT ist das Ende des OS, d. h. das Todesdatum oder das letzte Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebt, wenn kein Tod berichtet worden war.
- AVAL ist das beobachtete OS in Monaten.
- CNSR ist der Zensierungsindikator, CNSR=0 bedeutet Todesereignis und CNSR=1 bedeutet Zensierung.
- CUTOFFDT ist das Datum des Datenschnitts, der die administrative Zensierung der Studie repräsentiert.

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

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

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

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

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

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

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

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

Im ersten Schritt wurden die kontrafaktischen Zeiten bestimmt. Sei  $k$  der Iterationsindex,  $k = 0, 1, 2, \dots, 4000$  und  $\Psi_k = k * 0.001 - 2$ ,  $\Psi_k$  liegt dabei in einem Bereich von  $-2$  bis  $2$  in Schritten von  $0.001$ , dann ist  $U_i(\Psi_k)$  die kontrafaktische Zeit des Patienten  $i$  zur  $k$ -ten Iteration, welche die Überlebenszeit repräsentiert, die beobachtet worden wäre, wenn der Patient nie mit Lenvatinib behandelt worden wäre.  $U_i(\Psi_k)$  berechnet sich dann als

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

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

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

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

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

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

1. Wenn Patient  $i$  vor der adjustierten administrativen Zensierung starb ( $U_i(\Psi_k) \leq C_i(\Psi_k)$ ), dann wurde für diesen Patienten ein Todesereignis gezählt ( $\text{CNSR}_{ik} = 0$ ) mit  $T_i(\Psi_k) = U_i(\Psi_k)$  als adjustierte Überlebenszeit. Wenn der Patient nach dem Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung starb ( $U_i(\Psi_k) > C_i(\Psi_k)$ ), so wurde der Patient zensiert ( $\text{CNSR}_{ik} = 1$ ) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung  $T_i(\Psi_k) = C_i(\Psi_k)$ .

2. Wenn Patient  $i$  zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebte (administrative Zensierung), so wurde der Patient zensiert ( $CNSR_{ik} = 1$ ) zum Zeitpunkt der adjustierten administrativen Zensierung  $T_i(\Psi_k) = C_i(\Psi_k)$ .

3. Wenn Patient  $i$  vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde (lost to follow-up oder Einverständnis für die Studienteilnahme zurückgezogen), so wurde dieser Patient zensiert ( $CNSR_{ik} = 1$ ) aber die Zeit bis zur Zensierung wurde adjustiert. Wenn  $T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1) > C_i(\Psi_k)$ , dann war die Zeit bis zur Zensierung definiert als  $T_i(\Psi_k) = C_i(\Psi_k)$ , sonst  $T_i(\Psi_k) = T_i * \min(\exp(\Psi_k), 1)$ .

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

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

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

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

Die OR für den sekundären Endpunkt ORR wurde anhand einer asymptotischen Normalapproximation berechnet (15).

Analysen zur Verträglichkeit basieren auf Verträglichkeitsdaten während der Randomisierungsphase und auf der Sicherheitspopulation (15). Im CSR wurden nur reine Inzidenzraten berichtet. Gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung wurden für die Verträglichkeitsendpunkte inferenzstatistische Analysen durchgeführt. Das HR für Lenvatinib versus Placebo für die Endpunkte zur Verträglichkeit UE, UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE die zum Therapieabbruch führten wurden in der SELECT Studie anhand eines nicht stratifizierten Cox-Modells berechnet. Zusätzlich wurden die RR, OR und RD für alle Endpunkte berechnet. Die Analysen wurden zum Datenschnitt 15.03.2014 durchgeführt. Zur ergänzenden Darstellung des Verträglichkeitsprofils wurden zudem die HR sowie die Effektmaße OR, RR und RD auch für einzelne als spezifisch klassifizierte UE berechnet. Als spezifisch wurden die UE selektiert, die mit einer Inzidenz von  $\geq 30\%$  in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten.

### **Patientencharakteristika**

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

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

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

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

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

bei 52 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der SELECT Studie liegt bei 61,9 Jahren (19). Dies entspricht dem deutschen Kontext unter der Berücksichtigung, dass sich ein progressives, radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom bei bestehender Erkrankung in der Regel erst nach einiger Zeit entwickelt. Zudem stammen 49,7 % der Studienpopulation aus Europa, weshalb sich der deutsche Versorgungskontext in der Studienpopulation widerspiegelt.

Die Intervention in der SELECT Studie ist Lenvatinib 24 mg einmal täglich oral und entspricht daher der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Anwendungsweise (20).

#### 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			
SELECT Studie	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Verzerrungspotenzial vor, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Verträglichkeit
	OS	PFS	-	UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten
SELECT Studie	ja	ja	nein	ja
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.				

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

#### **4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben - RCT**

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
SELECT Studie	<p>Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Das OS war dadurch verzerrt, dass Patienten im Placeboarm bei bestätigter Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten, im optional Open Label (OOL) Behandlungszeitraum zur Behandlung mit Lenvatinib zu wechseln. Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFT-Modell verwendet (entspricht im Folgenden der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS).</p> <p>Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 15.11.2013 statt. Dieser wurde hier als Sensitivitätsanalyse aufgenommen. Die Hauptanalyse wurde zum Datenschnitt 15.06.2014 durchgeführt und wurde in dieser Form auch im Zulassungsprozess der EMA zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die OS-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.</p> <p>Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 % KI für das OS zu berechnen. Hierbei wurde für die Hauptanalyse ein RPSFTM verwendet.</p> <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT Population durchgeführt.</p>
<p>Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; HR: Hazard Ratio; CSR: Clinical Study Report; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OOL: Optional open label; OS: Gesamtüberleben; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model.</p>	

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

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).*

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*



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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass von einer Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib auszugehen ist. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFTM verwendet. Der Endpunkt OS wird im Folgenden in der adjustierten Hauptanalyse zum Datenschnitt 15.06.2014 berichtet. Die Daten dieses 2. Datenschnitts sind aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen die aussagekräftigsten. Das Verzerrungspotenzial wird trotz Adjustierung weiterhin als hoch eingestuft. Darüber hinaus fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, sind automatisch in die Extensionsphase gekommen, und durften dort optional mit Lenvatinib open label (OOL) behandelt werden.

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

### Adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Als Hauptanalyse wurde die adjustierte Analyse auf Basis des RPSFT Modells verwendet, in dem für die Verzerrung durch das erlaubte Cross-Over der Placebo-Patienten zur Lenvatinib-Behandlung adjustiert wurde.

Eine wichtige Grundannahme für den Einsatz des RPSFT-Modells ist die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts von Patienten der Lenvatinib-Gruppe und der Patienten der Kontrollgruppe, die im OOL Teil der Studie zu Lenvatinib gewechselt sind. Hierzu wurden mittels graphischer Präsentation die HR zu jedem Zeitpunkt aufgetragen und verglichen. In der folgenden Graphik sind die Hazard Funktionen aufgetragen.

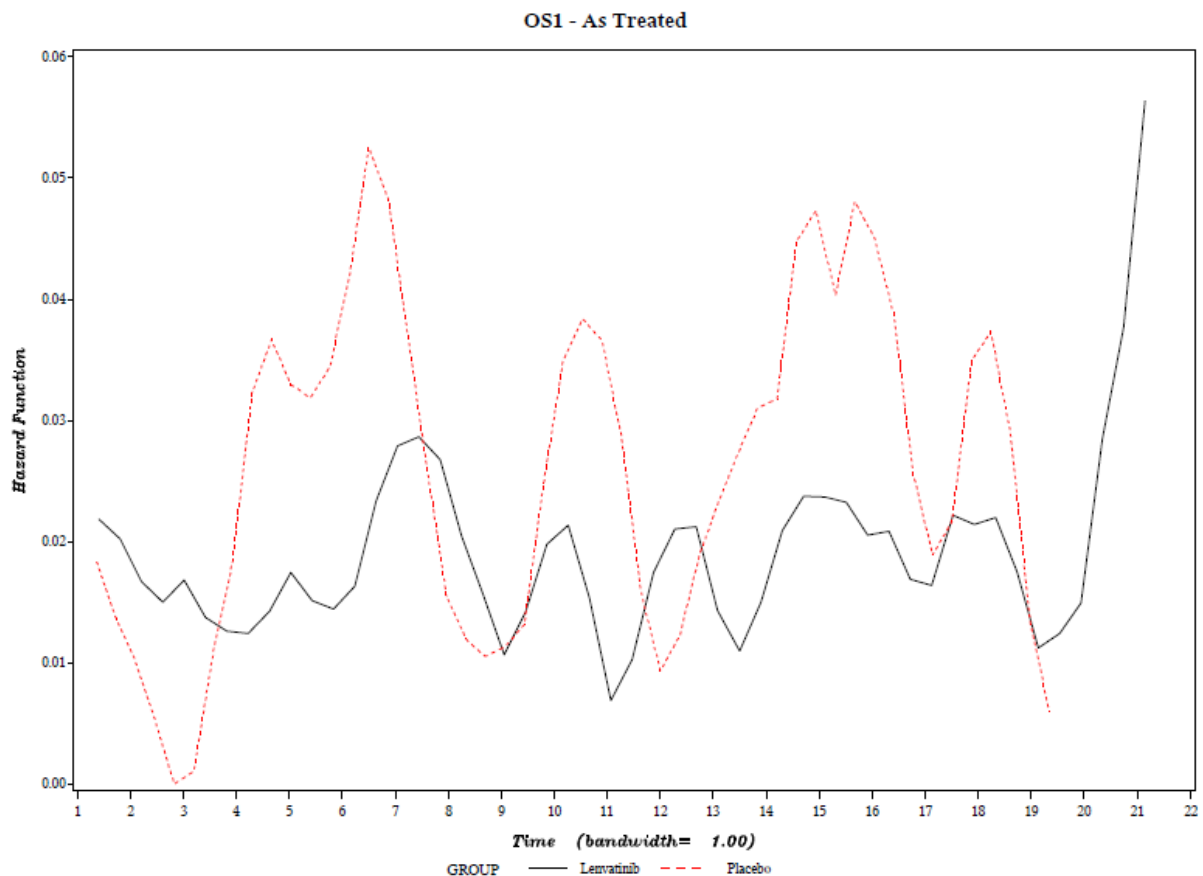


Abbildung 3: HR der Patienten im Lenvatinibarm und der Patienten der Kontrollgruppe, die im OOL Teil der SELECT-Studie zu Lenvatinib gewechselt sind (Datenschnitt 15.06.2014)

Übersetzung: As treated = wie behandelt, Hazard Function = Hazard Funktion, Time = Zeit, Bandwidth = Bandbreite, Group = Gruppe

Quelle: Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: OS303 1.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hauptanalyse (adjustierte Analyse mittels RPSFT-Modells) für den Datenschnitt zum 15.06.2014 dargestellt.

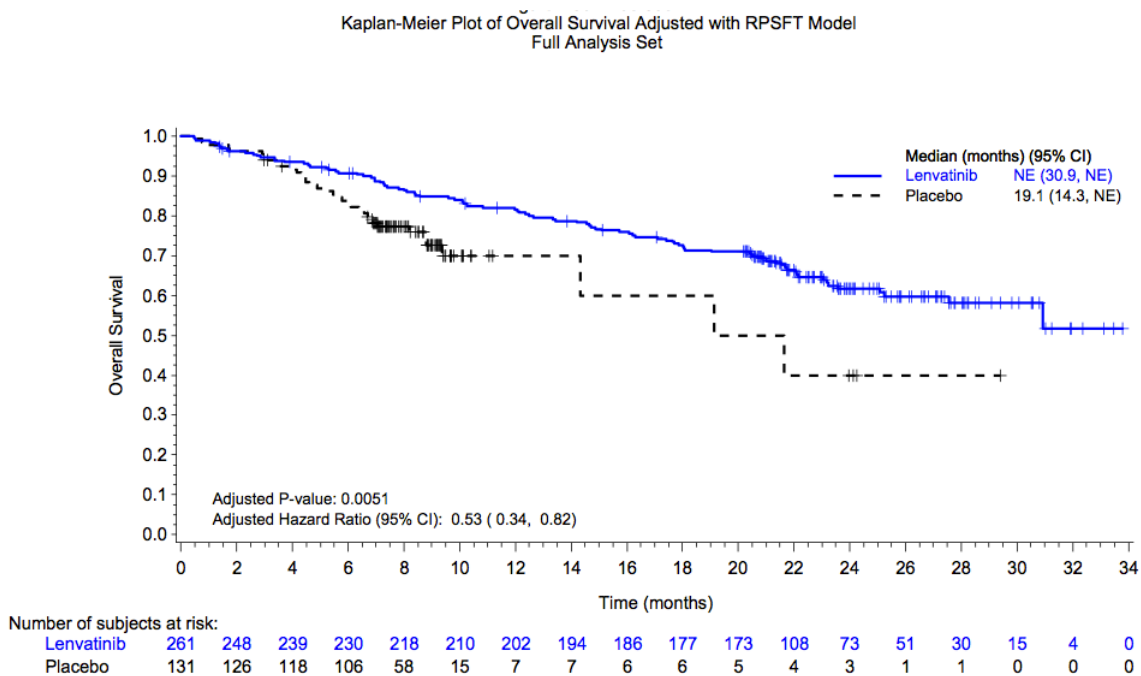


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.06.2014)

Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode. Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib/Placebo und wurde mit einem mittels RPSFT-Modell adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet.

Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); NE: not estimable (nicht berechenbar); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time Model.

Quelle: [Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: FD80-R103-303-02](#)

Nach der Kaplan-Meier Kurve der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus dem RCT zum Datenschnitt 15.06.2014 sind in der folgenden Tabelle die dazugehörigen Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse dargestellt.

Tabelle 4-14: Ergebnisse der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.06.2014)

Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	HR <sup>b</sup> (Lenvatinib vs. Placebo) (95 % KI)	p-Wert
Ereignisse/N Median <sup>a</sup> (Monate) (95 % KI)	Ereignisse/N Median <sup>a</sup> (Monate) (95 % KI)		
93/261 n. b. (30,9; n. b.)	55/131 19,1 (14,3; n. b.)	0,53 (0,34; 0,82)	0,0051
<p><sup>a</sup> Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode.</p> <p><sup>b</sup> Der p-Wert und das adjustierte HR wurden anhand der Resampling Methode (Bootstrapping) berechnet. In der prospektiv geplanten Analyse für den CSR waren drei Stratifizierungsfaktoren mit insgesamt 12 Ausprägungen berücksichtigt. Da das Bootstrapping für jede der zwölf Teilpopulationen durchgeführt werden müsste und diese aber zu klein wären für ein sinnvolles Bootstrapping wurde die Analyse unstratifiziert durchgeführt.</p> <p>Abkürzungen: N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus.</p> <p>Quellen: <a href="#">Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: TD80-R103-303-02</a>; <a href="#">Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: TD80-R103-303-01 (Anzahl Ereignisse)</a></p>			

In der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS mit Datenschnitt 15.06.2014 ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Lenvatinib ( $p=0,0051$ ). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Lenvatinib nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50% der Patienten verstorben waren, jedoch lag die untere Grenze des 95 % KI im Lenvatinibarm mit 30,9 Monaten deutlich über dem medianen OS in der Placebo-Gruppe (19,1 Monate). Für das adjustierte HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, ergibt sich ein HR von 0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82).

### Sensitivitätsanalyse: Adjustierte Analyse zum Datenschnitt 15.11.2013

Im Folgenden ist die mittels RPSFTM adjustierte Analyse zum weiteren Datenschnittpunkt 15.11.2013 für den Endpunkt OS dargestellt.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der adjustierten zusätzlichen Analysen zum Datenschnitt 15.11.2013 für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

<sup>a</sup> Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode

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

Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; vs.: versus.

Quelle: [Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: Seite 116, Tabelle 23 \(Datenschnitt 15.11.2013\)](#).

In der adjustierten Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15.11.2013 ergibt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib ( $p=0,0510$ ). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50% der Patienten verstorben waren. Für das HR, basierend auf dem Cox-Modell ergibt sich ein Wert von 0,62 (95 % KI: 0,40; 1,00).

Die Ergebnisse zum Datenschnitt 15.11.2013 zeigen damit eine hohe Konsistenz mit deutlich gleichgerichteten HRs im Vergleich mit der Hauptanalyse.

### Sensitivitätsanalysen: Nicht-adjustierte Analysen zu beiden Datenschnitten

Wie im Abschnitt [4.3.1.2.1 – Studiendesign und Studienpopulationen](#) erläutert, werden ergänzend zu den bereits berichteten adjustierten Analysen für den Endpunkt OS folgend die nicht adjustierten Analysen zusätzlich als Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Tabelle 4-16: Ergebnisse der nicht adjustierten zusätzlichen Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

<sup>a</sup> Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode

<sup>b</sup> Stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien auf Basis der IxRS Randomisierungsdaten

<sup>c</sup> Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib/Placebo und wurde mit einem Cox-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten

Abkürzungen: IxRS: Interactive Voice-response and Web-response System; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; VEGF: Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: Vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor; vs.: versus.

Quellen: [Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: Seite 477, Tabelle 14.2.2.1.1. \(Datenschnitt 15.11.2013\)](#); [Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: TD80-R103-303-01 \(Datenschnitt 15.06.2014\)](#).

In der nicht adjustierten Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15.11.2013 ergibt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib ( $p=0,1032$ ). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist aufgrund der bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignisse nicht berechenbar. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapie, ergibt sich ein Wert von 0,73 (95 % KI: 0,50; 1,07).

In der nicht adjustierten zusätzlichen Analyse des Endpunkts OS zum Datenschnitt 15.06.2014 zeigt sich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zwischen der Patientengruppe, die mit Lenvatinib behandelt wurden und der Patientengruppe, die Placebo erhielten ( $p=0,1993$ ). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, ergibt sich ein Wert von 0,80 (95 % KI: 0,57; 1,12).

Die Ergebnisse der nicht adjustierten Analysen des Endpunkts OS zeigen damit wiederum deutlich gleichgerichtete HRs im Vergleich zur Hauptanalyse trotz der hohen Verzerrung durch das erlaubte Cross-over einer großen Gruppe Kontrollpatienten zur Lenvatinib Behandlung, welche das HR zuungunsten Lenvatinib verzerrt.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da ausschließlich die SELECT Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

#### **4.3.1.3.1.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben - RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
SELECT Studie	<p>Definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten und keine Progression zeigten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten des Placeboarms mit Cross-over zu Lenvatinib vor Progression (ein Patient) wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression vor Cross-over zensiert.</p> <p>Datenschnittpunkt für die Primäranalyse war das Auftreten des 214. Ereignisses.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch verblindete und unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR), Datenschnitt 15.11.2013 oder durch den Prüfarzt für alle Datenschnitte.</p> <p>Für alle Patienten wurden die Tumore routinemäßig beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorbeurteilungen fanden initial während der Prä-Randomisierungsphase statt sowie anschließend alle 8 Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung an (Randomisierungsphase) und alle 12 Wochen in der Extensionsphase Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses, des Thorax, des Abdomens, des Beckens und aller bekannten Krankheitsorte).</li> <li>• Knochen-Scans wurden innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt und dann alle 24 Wochen nach der Randomisierung, sowie innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen nach einem vollständigen (CR) oder teilweisem Tumoransprechen (PR).</li> <li>• Hirn-Scans wurden zum Zeitpunkt des Screenings mit CT oder MRT durchgeführt, wenn klinisch indiziert und wenn innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen ein CR stattgefunden hat. Bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte wurden Hirn-Scans zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten durchgeführt (alle 8 Wochen).</li> </ul> <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Time-to-Event-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen.</p> <p>Das Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 % KI für das PFS zu berechnen.</p>
<p>Abkürzungen: CR: vollständiges Tumoransprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: teilweises Tumoransprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors;.</p>	

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

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).*



Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, sind automatisch in die Extensionsphase übergegangen, und konnten dort optional open label mit Lenvatinib behandelt werden.

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

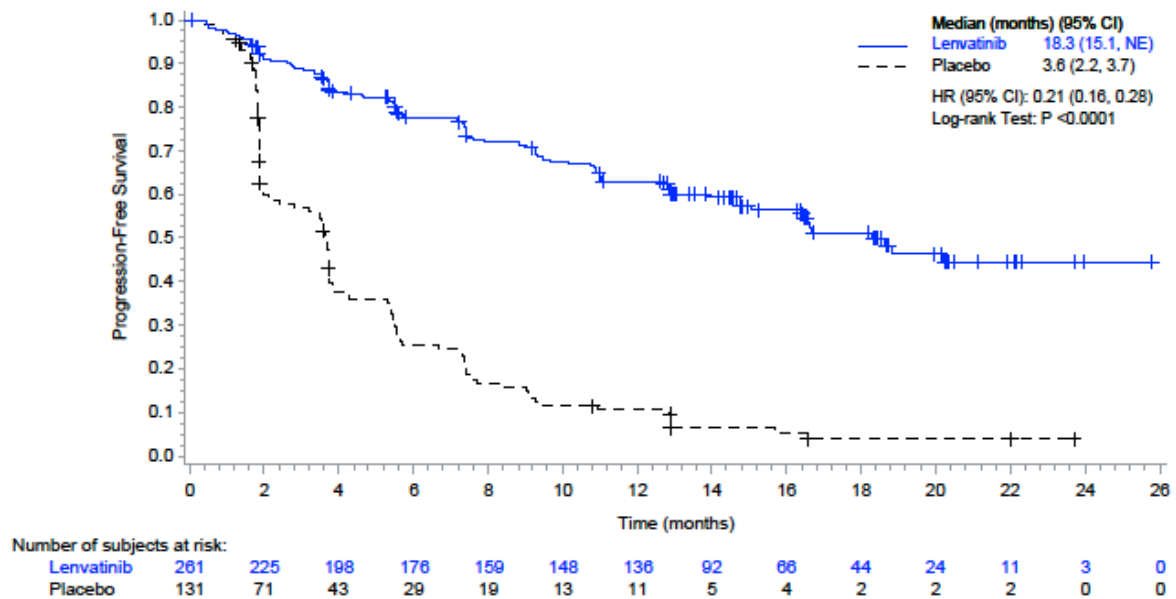


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 95 % KI (Datenschnitt 15.11.2013)

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

Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); IxRS: Interactive Voice-response and Web-response System (interaktives Sprachdialog- und Websystem); NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: Modul 5, SELECT Studie Posthoc: F\_Ger\_01-01-01.pdf

Im Folgenden wird der Kaplan-Meier-Plot aus dem CSR mit einem KI von 99 % für das HR dargestellt um die Vergleichbarkeit mit den Sensitivitätsanalysen aus dem CSR zu gewährleisten.

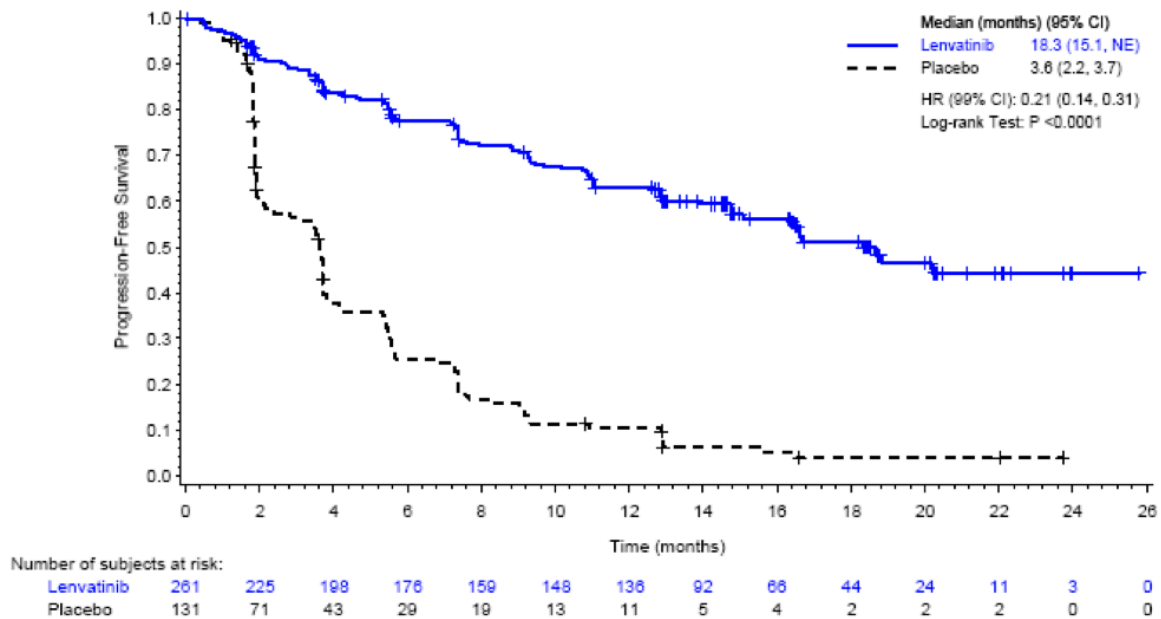


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (bestimmt mittels IIR) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 99 % KI (Datenschnitt 15.11.2013)

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

Abkürzungen: CI: confidence interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); IxRS: Interactive Voice-response and Web-response System (interaktives Sprachdialog- und Websystem); NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: Seite 101, Abbildung 6

Nach den Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt PFS zum Datenschnitt 15.11.2013 sind in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse der dazugehörigen Analyse dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Lenvatinib (N=261)		Placebo (N=131)		Stratifiziertes Cox-Modell HR (Lenvatinib vs Placebo) (95 % KI) <sup>b, c</sup>	Stratifizierter Log-Rank p-Wert <sup>b</sup>
	Ereignisse/N (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) 95 % KI	Ereignisse/N (%)	Median <sup>a</sup> (Monate) 95 % KI		
Datenschnitt 15.11.2013 (IIR)	107/261 (41,0)	18,3 (15,1; n. b.)	113/131 (86,3)	3,6 (2,2; 3,7)	0,21 (0,16; 0,28)	<0,0001
Abkürzungen: N: Anzahl; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar. <sup>a</sup> Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode <sup>b</sup> Stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien <sup>c</sup> Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib/Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten Quellen: <a href="#">Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: S. 100, Tabelle 17.</a>						

### Sensitivitätsanalysen aus dem CSR zum Endpunkt PFS

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

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 15.11.2013)

Sensitivitätsanalyse	Lenvatinib (N=261)		Placebo (N=131)		Stratifiziertes Cox-Modell HR (Lenvatinib vs Placebo) (99 % KI) <sup>b</sup>	Stratifizierter Log-Rank p-Wert <sup>b</sup>
	Ereignisse/ N	Median <sup>a</sup> (Monate) 95 % KI	Ereignisse /N	Median <sup>a</sup> (Monate) 95 % KI		
<b>Sensitivitätsanalyse A</b> (Alle Progressionen und Todesfälle als Ereignisse)	119/261 (45,6)	16,6 (14,8; 20,3)	114/131 (87,0)	3,6 (2,2; 3,7)	0,22 (0,15; 0,32)	<0,0001
<b>Sensitivitätsanalyse B</b> (Tumorbewertung durch den Prüfarzt)	107/261 (41,0)	16,6 (14,8; n. b.)	110/131 (84,0)	3,7 (3,5; 5,4)	0,24 (0,16; 0,35)	<0,0001
<b>Sensitivitätsanalyse C</b> (Einheitlicher Zeitpunkt der Tumorbewertung)	107/261 (41,0)	18,4 (16,6; n. b.)	113/131 (86,3)	3,7 (n. b.)	0,24 (0,16; 0,35)	<0,0001

Abkürzungen: N: Anzahl; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

<sup>a</sup> Der Median wurde mit der Kaplan-Meier Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode

<sup>b</sup> Stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und vorheriger Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien

<sup>c</sup> Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib/Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten

Quelle: Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: S. 105-6, Tabelle 19.

Die Ergebnisse der drei Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit der primären Analyse des PFS und unterstützen somit die Robustheit der primären Analyse.

### Ergebnisse für den Endpunkt ORR

Neben dem primären Endpunkt PFS wurde in der SELECT Studie der sekundäre Endpunkt ORR erhoben. Dieser wird unterstützend für den Endpunkt PFS angesehen und im Folgenden dargestellt.

Die ORR wurde wie folgt operationalisiert. Die ORR ist ein Maß für die direkte Wirkung der Therapie auf das Tumorwachstum. Sie wird errechnet aus der Summe der Patienten mit einer kompletten (CR) und der Patienten mit einer partiellen Remission (PR), also als  $ORR =$

CR+PR. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch verblindete und unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR) oder durch den Prüfarzt für den Datenschnitt 15.11.2013. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, die eine PR oder CR als bestes Ansprechen aufwiesen. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung.

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

	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Behandlungseffekt			
	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	Anzahl Patienten mit Ansprechen (%)	OR (95 % KI)	RD (95 % KI)	RR (95 % KI)	p-Wert (Lenvatinib vs Placebo)
Datenschnitt 15.11.2013 (Unabhängige radiologische Bewertung (IIR))	169 (64,8)	2 (1,5)	28,87 (12,46; 66,86)	63,2 (57,1; 69,4)	9,36 (4,52; 19,37)	<0,0001
Datenschnitt 15.11.2013 (Bewertung durch den Prüfarzt (Investigator))	155 (59,4)	3 (2,3)	25,81 (11,34; 58,71)	57,1 (50,6; 63,6)	9,65 (4,67; 19,94)	<0,0001

Abkürzungen: IIR: Unabhängige radiologische Bewertung; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs: versus.

<sup>a</sup> 95 % KI wurde mit asymptotischer normaler Approximation berechnet.

<sup>b</sup> p-Wert und Odds Ratio mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet und stratifiziert nach geographischer Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien.

Quellen: [Modul 5, SELECT Studie, Studienbericht: S.113, Tabelle 21](#); [Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T\\_Ger-01-02-01..](#)

In der Analyse des Endpunkts ORR in der SELECT Studie ergibt sich ein statistisch signifikantes Odds Ratio (OR) mit einem Wert von 28,87 (95 % KI: 12,46; 66,86) für die unabhängige radiologische Bewertung zum Datenschnitt 15.11.2013 ( $p < 0,0001$ ). Auch die Risikodifferenz (RD) ist statistisch signifikant, mit einem Wert von 63,2 (95 % KI: 57,1; 69,4) für die unabhängige radiologische Bewertung ( $p < 0,001$ ).

Die entsprechenden Ergebnisse der Bewertung durch den Prüfarzt sind konsistent dazu.

Die Ergebnisse der Analysen des Endpunkts ORR zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib und stützen das statistisch signifikante und klinisch relevante längere PFS durch Lenvatinib.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da ausschließlich die SELECT Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

#### **4.3.1.3.1.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT**

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).*

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht relevant.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht relevant.



**4.3.1.3.1.4 Endpunkt Verträglichkeit - RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
SELECT Studie		<p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes oder des Placebos verabreicht wurde.</p> <p>Die Verträglichkeit wurde dadurch erhoben, dass alle UE und SUE, die als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet wurden, überwacht und dokumentiert wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) klassifiziert.</p> <p>Es erfolgte eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte, klinischer Chemie, der Urinwerte, dem physischem Gesundheitszustand. Weiter erfolgte eine regelmäßige Messung der Vitalzeichen und die Durchführung von Elektrokardiogrammen und Echokardiogrammen.</p> <p>Verträglichkeitsdaten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erhoben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentwert berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl n (Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spannweite (Minimum und Maximum) berichtet. Bei Laborergebnissen wurden drei Kategorien (Hämatologie, Leber und Niere, andere klinische Chemie) berichtet. Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 eingestuft und nach CTCAE Grad berichtet. Der Wechsel von Baseline zum schlechtesten CTCAE Grad wurde protokolliert.</p> <p>Die UE wurden Organklassen zugeordnet und mittels des medizinischen Wörterbuches für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) Version 16.0 kodiert.</p> <p>Alle UE wurden bis zu ihrer Besserung oder bis 30 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten dokumentiert.</p> <p>Die UE Endpunkte wurden mittels OR, RR, RD und Methoden für zeitabhängige Variablen mit zugehörigen 95 % KI analysiert.</p>
	UE	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse</u> ist die Analyse zur Zeit bis zum ersten Ereignis (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis</p>

	<p>hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 % KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet. Zusätzlich wurde ein Log-Rank Test berechnet. Ergänzend werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.</p> <p>Dieser Endpunkt beinhaltet auch Surrogate und wird daher nicht als patientenrelevant angesehen. Daher werden die Effektmaße HR, OR, RR und RD rein deskriptiv dargestellt.</p>
UE mit CTCAE Grad 3+4	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE mit CTCAE Grad 3+4 innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse</u> ist die Zeit bis zum ersten Ereignis (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 % KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet. Zusätzlich wurde ein Log-Rank Test berechnet. Ergänzend werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Effektmaße auf Basis der Inzidenzraten ausschließlich auf Basis der HR hergeleitet</p>
SUE	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE innerhalb des Beobachtungszeitraums, das durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend eingestuft wurde. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse</u> ist die Zeit bis zum ersten Ereignis (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein erstes Ereignis hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit für UE wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zu UE zensiert. Das HR mit 95 % KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet. Zusätzlich wurde ein Log-Rank Test berechnet. Ergänzend werden die</p>

	<p>Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt. Der Zusatznutzen wird wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Effektmaße auf Basis der Inzidenzraten ausschließlich auf Basis der HR hergeleitet.</p>
<p>UE, die zum Therapieabbruch führten</p>	<p>Dichotomer Endpunkt bezüglich des Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte, das durch den jeweiligen verblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde.</p> <p>Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Lenvatinib oder Placebo), nicht der Randomisierung.</p> <p><u>Hauptanalyse</u> ist die Zeit bis zum Ereignis (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein Ereignis hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Studienteilnahme wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zum Studienende zensiert. Das HR mit 95 % KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet. Zusätzlich wurde ein Log-Rank Test berechnet. Ergänzend werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Effektmaße auf Basis der Inzidenzraten ausschließlich auf Basis der HR hergeleitet.</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event); UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Die SELECT Studie wurde als RCT durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der SELECT Studie waren sowohl Patienten als auch Behandler verblindet. Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können und wird daher nur ergänzend dargestellt.

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

In der folgenden Tabelle sind als Hauptanalyse die Ergebnisse der Zeit bis zum ersten Ereignis (Time-to-Event) Analysen zur Verträglichkeit operationalisiert durch die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten dargestellt.

Dabei werden die längeren Nachbeobachtungszeiten für die Verträglichkeit im Lenvatinibarm gegenüber der Kontrollgruppe berücksichtigt. Durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die Inzidenzraten und damit die auf diesen Raten basierenden Effektmaße OR, RR und RD zuungunsten von Lenvatinib verzerrt, weswegen die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als relevante Hauptanalyse für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Verträglichkeit herangezogen werden.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: HR (Datenschnitt: 15.03.2014)

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Hazard Ratio <sup>1</sup> (95 % KI)
	Median (Tage) (Ereignisse/N)	Median (Tage) (Ereignisse/N)	
UE	5 (260/261)	15 (118/131)	2,63 (2,09; 3,32)
UE mit CTCAE Grad 3+4	43 (224/261)	n. b. (39/131)	5,41 (3,84; 7,64)
SUE	400 (139/261)	n. b. (31/131)	2,70 (1,83; 3,98)
UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b. (46/261)	n. b. (6/131)	4,10 (1,75; 9,61)

Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.

<sup>1</sup>Die Schätzung des HR basiert auf einem nicht stratifizierten Cox-Modell.

Quelle: [Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T\\_Ger-03-01](#).

Für die Time-to-Event-Analysen zeigt sich in der SELECT Studie für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Die HR liegen zwischen 2,63 (95 % KI: 2,09; 3,32) für UE und 5,41 (95 % KI: 3,84; 7,64) für UE mit CTCAE 3+4. Bei der Einschätzung eines größeren Schadens ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass ein höheres Schadensrisiko zu erwarten ist.

Ergänzend zu den dargestellten Ergebnissen der Hauptanalyse sind in der folgenden Tabelle aus Gründen der Vollständigkeit die Ergebnisse für die Effektschätzer RR, OR und RD für die Verträglichkeitsendpunkte UE, UE mit CTCAE 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten dargestellt. Durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die Inzidenzraten und damit die auf diesen Raten basierenden Effektmaße OR, RR und RD zuungunsten von Lenvatinib verzerrt, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: RR, OR und RD (Datenschnitt: 15.03.2014)

Endpunkt	Lenvatinib (N=261) n (%)	Placebo (N=131) n (%)	RR (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)	OR (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)	RD (%) (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)
UE	260 (99,6)	118 (90,1)	1,11 (1,04; 1,17)	28,64 (3,70; 221,52)	9,54 (4,37; 14,71)
UE mit CTCAE Grad 3+4	224 (85,8)	39 (29,8)	2,88 (2,21; 3,77)	14,28 (8,57; 23,81)	56,05 (47,15; 64,95)
SUE	139 (53,3)	31 (23,7)	2,25 (1,62; 3,12)	3,68 (2,30; 5,88)	29,59 (20,13; 39,06)
UE, die zum Therapieabbruch führten	46 (17,6)	6 (4,6)	3,85 (1,69; 8,78)	4,46 (1,85; 10,73)	13,04 (7,20; 18,89)
Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.					
Quelle: <a href="#">Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T_Ger-02-01.</a>					

Ergänzend werden zur Darstellung des Verträglichkeitsprofils in den folgenden Tabellen die Time-to-Event Analysen der häufigsten einzelnen UE mit einer Inzidenz  $\geq 30\%$  in mindestens einer Behandlungsgruppe sowie aus Gründen der Vollständigkeit die Ergebnisse der Effektmaße RR, OR, RD für diese UE gezeigt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse zu einzelnen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:  
HR (Datenschnitt: 15.03.2014)

Endpunkt	Lenvatinib (N=261)	Placebo (N=131)	Hazard Ratio <sup>1</sup> (95 % KI)
	Median (Tage) (Ereignisse/N)	Median (Tage) (Ereignisse/N)	
Hypertonie	29 (191/261)	n. b. (21/131)	8,02 (5,09; 12,63)
Diarrhö	141 (176/261)	n. b. (22/131)	6,85 (4,37; 10,74)
Verminderter Appetit	170 (142/261)	n. b. (24/131)	4,14 (2,68; 6,38)
Gewichtsabnahme	223 (134/261)	n. b. (19/131)	5,21 (3,21; 8,45)
Übelkeit	328 (122/261)	n. b. (33/131)	2,17 (1,47; 3,19)
Fatigue	44 (176/261)	n. b. (46/131)	2,64 (1,90; 3,65)
Kopfschmerz	n. b. (101/261)	n. b. (15/131)	4,11 (2,39; 7,08)
Stomatitis	609 (120/261)	n. b. (11/131)	7,32 (3,95; 13,59)
Erbrechen	n. b. (93/261)	n. b. (19/131)	2,93 (1,79; 4,80)
Hand-Fuß-Syndrom	n. b. (88/261)	n. b. (1/131)	56,35 (7,85; 404,59)
Proteinurie	n. b. (88/261)	n. b. (4/131)	13,56 (4,98; 36,96)
Dysphonie	n. b. (82/261)	n. b. (7/131)	7,08 (3,27; 15,32)
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.			
<sup>1</sup> Die Schätzung des HR basiert auf einem nicht stratifizierten Cox-Modell.			
Quelle: Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T_Ger-03-01			

Tabelle 4-30: Ergebnisse der zusätzlichen Analysen zu einzelnen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Lenvatinib (N=261) n (%)	Placebo (N=131) n (%)	RR (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)	OR (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)	RD (%) (Lenvatinib/ Placebo) (95 % KI)
Hypertonie	191 (73,2)	21 (16,0)	4,57 (3,06; 6,80)	14,29 (8,32; 24,55)	57,15 (48,88; 65,42)
Diarrhö	176 (67,4)	22 (16,8)	4,02 (2,72; 5,93)	10,26 (6,06; 17,36)	50,64 (42,08; 59,20)
Verminderter Appetit	142 (54,4)	24 (18,3)	2,97 (2,03; 4,33)	5,32 (3,21; 8,82)	36,09 (27,12; 45,05)
Gewichtsabnahme	134 (51,3)	19 (14,5)	3,54 (2,30; 5,45)	6,22 (3,61; 10,71)	36,84 (28,29; 45,39)
Übelkeit	122 (46,7)	33 (25,2)	1,86 (1,34; 2,56)	2,61 (1,64; 4,14)	21,55 (11,97; 31,14)
Fatigue	176 (67,4)	46 (35,1)	1,92 (1,50; 2,46)	3,83 (2,46; 5,96)	32,32 (22,36; 42,28)
Kopfschmerz	101 (38,7)	15 (11,5)	3,38 (2,05; 5,57)	4,88 (2,70; 8,83)	27,25 (19,21; 35,29)
Stomatitis	120 (46,0)	11 (8,4)	5,48 (3,06; 9,79)	9,28 (4,78; 18,03)	37,58 (29,89; 45,27)
Erbrechen	93 (35,6)	19 (14,5)	2,46 (1,57; 3,84)	3,26 (1,89; 5,65)	21,13 (12,75; 29,50)
Hand-Fuß-Syndrom	88 (33,7)	1 (0,8)	44,17 (6,22; 313,52)	66,13 (9,09; 480,94)	32,95 (27,03; 38,88)
Proteinurie	88 (33,7)	4 (3,1)	11,04 (4,15; 29,41)	16,15 (5,78; 45,14)	30,66 (24,22; 37,11)
Dysphonie	82 (31,4)	7 (5,3)	5,88 (2,80; 12,36)	8,11 (3,63; 18,15)	26,07 (19,25; 32,90)
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Clinical Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: <a href="#">Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T_Ger-02-01.</a>					

Aufgrund des placebokontrollierten Studiendesign der SELECT Studie zeigen sich erwartungsgemäß auch in den hier gezeigten einzelnen UE signifikant höhere Ereignisraten im Lenvatinibarm im Vergleich zu Placebo.

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



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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da ausschließlich die SELECT Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

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

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

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

Nicht relevant.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

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

Zur Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie, der SELECT Studie zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Daten zur Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben.

Aus der SELECT Studie liegen für die adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt OS Daten zum Datenschnitt 15.06.2014 mit einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil ( $p=0,0051$ ) für Lenvatinib vor. Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, ergibt sich ein Wert von 0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82). Das mediane Überleben unter Lenvatinib ist nicht berechenbar (95 % KI: 30,9; n. b.), da zum Zeitpunkt des Datenschnitts weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Unter Placebo beträgt es 19,1 Monate (95 % KI: 14,3; n. b.). Die untere Grenze des 95 % KI für Lenvatinib liegt damit deutlich oberhalb des medianen OS in der Placebo-Gruppe.

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

Für alle Verträglichkeitsendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigte sich in den Time-to-Event-Analysen ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt UE zeigte sich eine HR von 2,63 (95 % KI: 2,09; 3,32), für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3+4 eine HR von 5,41 (95 % KI: 3,84; 7,64), für den Endpunkt SUE eine HR von 2,70 (95 % KI: 1,83; 3,98) und für UE, die zum Therapieabbruch führten eine HR von 4,10 (95 % KI: 1,75; 9,61). Zusätzlich werden aus Gründen der Vollständigkeit im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 das RR, die OR und die RD der UE dargestellt. Da die Nachbeobachtungszeiten im Lenvatinibarm deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD deutlich zuungunsten von Lenvatinib verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung des Ausmaßes des Schadens von Lenvatinib in diesem Dossier alleine auf der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

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

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht relevant.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Nicht relevant.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).

Nicht relevant.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

*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 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

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

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

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

Nicht relevant.

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 relevant.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht relevant.

##### 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 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in [Anhang 4-F](#).



Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant.

*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 relevant.

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 relevant.

### 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.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht relevant.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht relevant.

### 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.*

Lenvatinib ist seit dem 28.05.2015 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (10). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die SELECT Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und ist damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotenzial als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert, zur Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte wurden geeignete Maßnahmen angewandt und die Verblindung wurde über die gesamte Randomisierungsphase aufrechterhalten. Weiter wurden alle randomisierten Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt und entsprechend angewandt sowie Effektschätzer berechnet. Punktschätzer und deren KI wurden für alle Endpunkte dargestellt, unabhängig davon ob eine statistische Signifikanz der Ergebnisse vorlag. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der SELECT Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit erhoben. Dabei ist das Verzerrungspotenzial für OS als hoch einzustufen, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war und somit die Wahrscheinlichkeit für eine Verzerrung zuungunsten Lenvatinib hoch ist. Zur Adjustierung dieser Verzerrung wurde, wie von Eisai prospektiv im Analyseplan

der SELECT Studie definiert, eine Analyse mittels RPSFT-Modell hier als Hauptanalyse dargestellt und für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet. Dies entspricht der von der EMA angefragten Adjustierung für das Confounding durch das Cross-over. Durch diese Adjustierung wird das Verzerrungspotenzial noch immer als hoch eingestuft, allerdings sieht Eisai dadurch das Ausmaß des Zusatznutzens der adjustierten Analysen als nicht eingeschränkt. Für den Morbiditätsendpunkt PFS wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Patienten und behandelnde Ärzte waren über den gesamten Randomisierungszeitraum adäquat verblindet. Das PFS wird als bedeutender patientenrelevanter Endpunkt hervorgehoben, da die zu bewertende Therapie in der zugelassenen Indikation nicht die Heilung als oberstes Ziel verfolgt, sondern aufgrund der Krankheitsschwere ein Fortschreiten der Krankheit verhindern soll. Gestützt werden die Ergebnisse des PFS mit den Ergebnissen des in diesem Nutzendossier als Surrogatparameter verwendeten ORR. Für die Verträglichkeitsendpunkte SUE, UE mit CTCAE Grad 3+4 sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, liegt aufgrund des qualitativ hochwertigen Studiendesigns und der adäquaten Erhebung und Analyse der Daten ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Gesamtrate an UE wurde dagegen wegen der darin enthaltenen Surrogate (wie z. B. Laborwertänderungen) ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen. Daher wird dieser Endpunkt auch nur beschreibend dargestellt und nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 07. April 2015), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 01. April 2015) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 02. April 2015) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

#### **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.*

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt [4.3.1](#) für alle patientenrelevanten Endpunkte unter Angabe des Ausmaßes des nachgewiesenen Zusatznutzens von Lenvatinib dargestellt.

Tabelle 4-40: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Endpunktebene

	<b>Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
OS	HR=0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82) n. b. (95 % KI: 30,9; n. b.) vs. 19,1 (95 % KI: 14,3; n. b.) Monate p=0,0051	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
<b>Morbidität</b>		
PFS	HR=0,21 (95 % KI: 0,16; 0,28) 18,3 vs. 3,6 Monate p≤0,0001	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
keine Daten	--	--
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	Lenvatinib/Placebo: HR=2,63 (95 % KI: 2,09; 3,32) 5 vs. 15 Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,38 (95 % KI: 0,30; 0,48)	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
UE mit CTCAE Grad 3+4	Lenvatinib/Placebo: HR=5,41 (95 % KI: 3,84; 7,64) 43 vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,18 (95 % KI: 0,13; 0,26)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
SUE	Lenvatinib/Placebo: HR=2,70 (95 % KI: 1,83; 3,98) 400 vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,37 (95 % KI: 0,25; 0,55)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
UE, die zum Therapieabbruch führten	Lenvatinib/Placebo: HR=4,10 (95 % KI: 1,75; 9,61) n. b. vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,24 (95 % KI: 0,10; 0,57)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies		

Überleben (Progression-free Survival); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs. versus.
--

Für den Endpunkt OS ergibt sich für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten längeren medianen Überlebenszeit von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden. Die mediane Überlebensdauer für die Lenvatinib-Gruppe wurde auch zum letzten vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95 % KI liegt mit 30,9 Monaten dabei deutlich über dem medianen Überleben von 19,1 Monaten im Placeboarm. Sämtliche Sensitivitätsanalysen stützen dabei diesen Vorteil. Für den Morbiditätsendpunkt PFS ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen zugunsten von Lenvatinib. Die Analysen ergeben eine statistisch signifikante und klinisch relevante längere Zeit bis zum Progress der Erkrankung von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden im Vergleich zu Placebo. So beträgt die mediane Dauer bis zum Progress bei der Lenvatinib-Gruppe 18,3 Monate (95 % KI: 15,1; n. b.), bei der Placebo-Gruppe lediglich 3,6 Monate (95 % KI: 2,2; 3,7). Auch hier stützen sämtliche Sensitivitätsanalysen diesen Vorteil. Auf der Schadenseite findet sich für alle Endpunkte der Verträglichkeit ein erheblich größerer Schaden für Patienten die mit Lenvatinib behandelt wurden. Da der Vergleich jedoch gegen Placebo durchgeführt wurde, ist ein höheres Schadenspotenzial zu erwarten. Zudem werden die unter der Therapie mit Lenvatinib beobachteten UE als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Lenvatinib vorhersehbar und beherrschbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib sowohl hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit als auch insbesondere der stark verlängerten Zeit bis zum Eintritt eines Progresses sowohl relativ (HR) als auch absolut (Unterschied der Mediane) ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV erheblich, denn es wird eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im OS und PFS erreicht.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wird diese Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib durch die Bewertung der Verträglichkeit verglichen mit Placebo nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

**In der Gesamtschau ergibt sich damit für Lenvatinib ein erheblicher Zusatznutzen.**



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

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

Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

##### 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.

Es wurden keine nicht-randomisierten vergleichenden Studien einbezogen.

#### 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 relevant.

#### 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) 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:

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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 relevant, da für die Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens kein Surrogatendpunkt herangezogen wurde.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

##### **SELECT Studie (SELECT Studie)**

Im Dossier verwendete Studienbezeichnung: SELECT Studie

Publikation: Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(7):621-30. Epub 2015/02/12. (17)

Studienbericht: Eisai Inc. Clinical Study Report. E7080-G000-303. The ‘SELECT‘ Trial. Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in <sup>131</sup>I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2014 (15)

Studienbezeichnung laut Studienregistereintrag: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in <sup>131</sup>I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (18)

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 22.1.2000.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Lenvatinib for the treatment of follicular thyroid cancer. EMA/COMP/193931/2013. 7 May 2013.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Lenvatinib for the treatment of papillary thyroid cancer. EMA/COMP/193646/2013. 7 May 2013.
4. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Agenda of the 14 - 16 April 2015 meeting. 9 April 2015.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015 [zuletzt abgerufen am 22.04.2015]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine\\_methoden.3020.html](https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine_methoden.3020.html).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Stand 21.11.2011. [zuletzt abgerufen am 26.05.2015]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung 2013 [zuletzt abgerufen am 16.04.2015]. Verfügbar unter: <http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-2-nutzenbewertung-von-arzneimitteln>.
8. European Medicines Agency, Oncology Working Party. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 13. Dezember 2012 [zuletzt abgerufen am 11.03.2015]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions [zuletzt abgerufen am 16.04.2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>.
10. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 28.5.2015 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European

Parliament and of the Council for "Lenvima - Lenvatinib", an orphan medicinal product for human use. Brussels 2015.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009. Zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. [zuletzt abgerufen am 18.06.2015]; Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>
12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE\*. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(1):41-7.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux P, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Journal of Clinical Epidemiology. 2010;63(8):e1-e37.
15. Eisai Inc. Data on file: Clinical Study Report. E7080-G000-303. The 'SELECT' Trial. Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2014.
16. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.
17. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(7):621-30. Epub 2015/02/12.
18. clinical trials.gov. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2015; [zuletzt abgerufen am 11.03.2015]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554?term=A+Multicenter%2C+Randomized%2C+Double-Blind%2C+Placebo-Controlled%2C+Phase+3+Trial+of+Lenvatinib+%28E7080%29+in+131I-Refractory+Differentiated+Thyroid+Cancer&rank=1>.
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe, 2013. 2013:68-71.
20. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> 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 4-42 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	07.04.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	SBAS ME60	
2	CT D thyroid cancer	39821
3	thyroid cancer	15183
4	struma maligna	115
5	thyroid neoplasia	255
6	CT D thyroid carcinoma	39821
7	thyroid carcino?	16414
8	Schilddr##senkarzinom	387
9	Schilddr##sentumor?	37884
10	Schilddr##senkrebs	5
11	differentiated thyroid cancer	2730
12	differentiated thyroid carcino?	2677
13	DTC	2603
14	differenziertes Schilddr##sen?	4
15	papillary thyroid cancer	1876

<sup>18</sup> 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.

16	papillary thyroid carcino?	4780
17	PTC	6379
18	papill###res Schilddr###sen?	8
19	follicular thyroid cancer	464
20	follicular thyroid carcino?	1137
21	FTC	2112
22	follikul###res Schilddr###sen?	7
23	H###rthle-Zell?	3
24	H###rthle-Zell?	3
25	hurthle-cell?	436
26	hurthle cell?	436
27	H###rthle-cell?	1141
28	H###rthle cell?	1141
29	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	52261
30	progressiv?	270581
31	progredient?	775
32	progress	172867
33	progression	379878
34	30 OR 31 OR 32 OR 33	776628
35	radioiodine	7088
36	radioiodine-refractory	46
37	radio?, refrak?	2
38	radioactive iodine-refractory	37
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	7122
40	Lenvatinib	61



41	Lenvima	1
42	E7080	25
43	Lenvatinibmesylat	0
44	lenvatinib mesilate	1
45	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44	64
46	29 AND 34 AND 39 AND 45	5
47	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" OR RANDOMI#ED?/(TI;AB;CT;TE) OR PLACEBO?/(TI;AB;CT;TE) OR DOUBLE- BLIND?/(TI;AB;CT;TE)	694796
48	<b>46 AND 47</b>	<b>2</b>

Tabelle 4-43 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	07.04.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	SBAS EM47	
2	CT D thyroid cancer	42159
3	thyroid cancer	27147
4	struma maligna	193
5	thyroid neoplasia	314
6	CT D thyroid carcinoma	15554
7	thyroid carcino?	27211
8	Schilddr##senkarzinom	329
9	Schilddr##sentumor?	112
10	Schilddr##senkrebs	11
11	differentiated thyroid cancer	4432
12	differentiated thyroid carcino?	3557
13	DTC	3605
14	differenziertes Schilddr##sen?	10
15	papillary thyroid cancer	2495
16	papillary thyroid carcino?	5939

<sup>19</sup> 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.

17	PTC	9032
18	papill##res Schilddr##sen?	10
19	follicular thyroid cancer	601
20	follicular thyroid carcino?	1439
21	FTC	3077
22	follikul##res Schilddr##sen?	9
23	H##rthle-Zell?	4
24	H##rthle-Zell?	4
25	hurthle-cell?	1204
26	hurthle cell?	1204
27	H##rthle-cell?	1631
28	H##rthle cell?	1631
29	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	60636
30	progressiv?	384766
31	progredient?	1188
32	progress	235478
33	progression	471257
34	30 OR 31 OR 32 OR 33	1034016
35	radioiodine	10679
36	radioiodine-refractory	59
37	radio?, refrak?	2
38	radioactive iodine-refractory	57
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	10732
40	Lenvatinib	249
41	Lenvima	3

42	E7080	87
43	Lenvatinibmesylat	0
44	lenvatinib mesilate	0
45	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44	268
46	29 AND 34 AND 39 AND 45	22
47	RANDOM?/(TI;AB) OR PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT) OR DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	1202371
48	<b>46 AND 47</b>	<b>11</b>

Tabelle 4-44 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	07.04.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>20</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	SBAS CCTR93; CDSR93	
2	CT D thyroid cancer	367
3	thyroid cancer	237
4	struma maligna	0
5	thyroid neoplasia	1
6	CT D thyroid carcinoma	367
7	thyroid carcino?	173
8	Schilddr##senkarzinom	0
9	Schilddr##sentumor?	0
10	Schilddr##senkrebs	0
11	differentiated thyroid cancer	90
12	differentiated thyroid carcino?	65
13	DTC	120
14	differenziertes Schilddr##sen?	0
15	papillary thyroid cancer	17
16	papillary thyroid carcino?	36
17	PTC	129

<sup>20</sup> 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.

18	papill##res Schilddr##sen?	0
19	follicular thyroid cancer	1
20	follicular thyroid carcino?	5
21	FTC	248
22	follikul##res Schilddr##sen?	0
23	H##rthle-Zell?	0
24	H##rthle-Zell?	0
25	hurthle-cell?	0
26	hurthle cell?	0
27	H##rthle-cell?	4
28	H##rthle cell?	4
29	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	949
30	progressiv?	9322
31	proredient?	20
32	progress	3549
33	progression	18721
34	30 OR 31 OR 32 OR 33	29647
35	radioiodine	222
36	radioiodine-refractory	2
37	radio?, refrak?	0
38	radioactive iodine-refractory	1
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	223
40	Lenvatinib	5
41	Lenvima	0
42	E7080	4

43	Lenvatinibmesylat	0
44	lenvatinib mesilate	0
45	40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44	5
46	<b>29 AND 34 AND 39 AND 45</b>	<b>1</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2015
<b>Suchstrategie</b>	Lenvatinib OR E7080
<b>Treffer</b>	26

<b>Studienregister</b>	EU-RCT
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2015
<b>Suchstrategie</b>	Lenvatinib OR E7080
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2015
<b>Suchstrategie</b>	Lenvatinib OR E7080
<b>Treffer</b>	33



<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de">http://www.pharmnet-bund.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.04.2015
<b>Suchstrategie</b>	Lenvatinib OR E7080
<b>Treffer</b>	3

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

**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**

Bei der bibliographischen Literaturrecherche wurde lediglich eine Publikation im Volltext gesichtet und im Anschluss eingeschlossen (17). Alle übrigen Literaturstellen konnten bereits anhand von Titel und Zusammenfassung ausgeschlossen werden.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

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

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

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

Tabelle 4-45 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene RCT aus der Suche in Studienregistern mit Ausschlussgrund

Nr.	Studiennummer	Identifikationsort	Titel (Offizieller Titel)	Ausschlussgrund	URL
1	NCT00832819	Clinicaltrials.gov	E7080 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832819?term=NCT00832819&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00832819?term=NCT00832819&amp;rank=1</a>
2	NCT01761266	Clinicaltrials.gov	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761266?term=NCT01761266&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761266?term=NCT01761266&amp;rank=1</a>
3	NCT02199379	Clinicaltrials.gov	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199379?term=NCT02199379&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199379?term=NCT02199379&amp;rank=1</a>
4	NCT00121719	Clinicaltrials.gov	An Open Label Phase I Dose Escalation Study Of E7080	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00121719?term=NCT00121719&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00121719?term=NCT00121719&amp;rank=1</a>
5	NCT01433991	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Multicenter Phase 1b/2 Study of E7050 in Combination With E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors (Dose Escalation) and in Subjects With Recurrent Glioblastoma or Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma After Prior Systemic Therapy (Expansion Cohort and Phase 2)	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433991?term=NCT01433991&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433991?term=NCT01433991&amp;rank=1</a>
6	NCT01525	Clinicaltrials.gov	A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of	A1	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show">https://clinicaltrials.gov/ct2/show</a>

	394		E7080 on the QTc Interval		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01525394?term=NCT01525394&amp;rank=1">/NCT01525394?term=NCT01525394&amp;rank=1</a>
7	NCT02199392	Clinicaltrials.gov	A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24 mg E7080 to Healthy Volunteers	A1	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02199392?term=NCT02199392&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02199392?term=NCT02199392&amp;rank=1</a>
8	NCT00280397	Clinicaltrials.gov	An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080 Administered to Patients With Solid Tumors	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00280397?term=NCT00280397&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00280397?term=NCT00280397&amp;rank=1</a>
9	NCT01136733	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior VEGF-Targeted Treatment	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136733?term=NCT01136733&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136733?term=NCT01136733&amp;rank=1</a>
10	NCT00946153	Clinicaltrials.gov	Phase I/II Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00946153?term=NCT00946153&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00946153?term=NCT00946153&amp;rank=1</a>
11	NCT01877083	Clinicaltrials.gov	A Multicenter, Open-Label Phase 2 Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5B-RET-Positive Adenocarcinoma of the Lung	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01877083?term=NCT01877083&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01877083?term=NCT01877083&amp;rank=1</a>
12	NCT01133756	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination With Carboplatin + Gemcitabine Versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01133756?term=NCT01133756&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01133756?term=NCT01133756&amp;rank=1</a>
13	NCT01268293	Clinicaltrials.gov	A Phase 1 Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01268293?term=NCT01268293&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01268293?term=NCT01268293&amp;rank=1</a>
14	NCT01133977	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients With Stage IV Melanoma	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01133977?term=NCT01133977&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01133977?term=NCT01133977&amp;rank=1</a>
15	NCT00784	Clinicaltrials.gov	Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784</a>

	303		and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784303?rank=1">/NCT00784303?term=NCT00784303&amp;rank=1</a>
16	NCT01728623	Clinicaltrials.gov	A Phase 2 Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01728623?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01728623?term=NCT01728623&amp;rank=1</a>
17	NCT01111461	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase II Study of E7080 in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01111461?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01111461?term=NCT01111461&amp;rank=1</a>
18	NCT01240408	Clinicaltrials.gov	E7080 Food Effect Study in Healthy Subjects	A1	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01240408?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01240408?term=NCT01240408&amp;rank=1</a>
19	NCT01529112	Clinicaltrials.gov	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Alone in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimens	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01529112?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01529112?term=NCT01529112&amp;rank=1</a>
20	NCT00121680	Clinicaltrials.gov	A Phase I/Ib, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients With Solid Tumors and in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced and/or Metastatic Melanoma	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00121680?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00121680?term=NCT00121680&amp;rank=1</a>
21	NCT02211222	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Randomized, Multicenter, Expanded Access Program With Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A7	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02211222?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02211222?term=NCT02211222&amp;rank=1</a>
22	NCT01136967	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136967?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136967?term=NCT01136967&amp;rank=1</a>
23	NCT02198170	Clinicaltrials.gov	A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers	A1	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02198170?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02198170?term=NCT02198170&amp;rank=1</a>
24	NCT01137604	Clinicaltrials.gov	An Open-Label, Three-Cohort, Phase 2 Study of E7080 in Subjects With	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01137604?rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01137604?rank=1</a>

			Recurrent Malignant Glioma		<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01137604&amp;rank=1">term=NCT01137604&amp;rank=1</a>
25	NCT02096328	Clinicaltrials.gov	A Phase II, Open-label, Multi-center Study to Assess Pharmacokinetics (PK), Safety and Efficacy of POL7080 Co-administered With Standard of Care (SoC) Treatment in Patients With Ventilator- Associated Pneumonia (VAP) Due to Suspected or Documented Pseudomonas Aeruginosa Infection	A2	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096328?term=NCT02096328&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096328?term=NCT02096328&amp;rank=1</a>
26	EUCTR2009-016050-41-PL	ICTRP	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125.	A2	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016050-41</a>
27	EUCTR2013-005534-38-ES	ICTRP	A Phase 1/b trial studying how well lenvatinib works in treating children and adolescents with different types of cancer that are not responding to treatment or have reappeared following an initial recovery	A7	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005534-38</a>
28	2007-005933-12	EUCTR	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.	A10 (NCT00784303)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005933-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005933-12</a>
29	2009-016858-41	EUCTR	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy	A10 (NCT0111461)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016858-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016858-41</a>
30	2010-019484-10	EUCTR	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar...	A10 (NCT01136733)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019484-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019484-10</a>
31	2010-023783-41	EUCTR	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A10 (NCT01321554)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023783-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023783-41</a>
32	2011-002347-10	EUCTR	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive	A10 (NCT01529112)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>

			Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer Regimens		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002347-10">search/search?query=2011-002347-10</a>
33	2012-002992-33	EUCTR	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular...	A10 (NCT01761266)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002992-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002992-33</a>
34	2013-005534-38	EUCTR	Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies	A10 (EUCTR 2013-005534-38-ES)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005534-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005534-38</a>
35	EUCTR2007-005933-12-FR	ICTRP	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.	A10 (NCT00784303)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12</a>
36	EUCTR2009-016049-24-GB	ICTRP	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma.	A10 (NCT01133977)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016049-24</a>
37	EUCTR2010-019484-10-GB	ICTRP	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment	A10 (NCT01136733)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10</a>
38	EUCTR2010-019526-14-GB	ICTRP	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	A10 (NCT01136967)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14</a>
39	EUCTR2011-002347-10-HU	ICTRP	A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed at Least Two Systemic Anticancer	A10 (NCT01529112)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10</a>

			Regimens		
40	EUCTR2012-002992-33-IT	ICTRP	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma	A10 (NCT01761266)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33</a>
41	JPRN-JapicCTI-122009	ICTRP	A phase 2 study of E7080 in subjects with advanced thyroid cancer	A10 (NCT01728623)	<a href="http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-122009">http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-122009</a>
42	NCT00121680	ICTRP	A Phase I/Ib, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation Study of E7080 in Patients With Solid Tumors and in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced and/or Metastatic Melanoma	A10 (NCT00121680)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121680">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121680</a>
43	NCT00121719	ICTRP	An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080	A10 (NCT00121719)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121719">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121719</a>
44	NCT00280397	ICTRP	An Open Label Phase I Dose Escalation Study of E7080 Administered to Patients With Solid Tumors	A10 (NCT00280397)	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00280397">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00280397</a>
45	NCT00784303	ICTRP	Evaluating the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology	A10 (NCT00784303)	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784303">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784303</a>
46	NCT00832819	ICTRP	E7080 in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	A10 (NCT00832819)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00832819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00832819</a>
47	NCT00946153	ICTRP	Study of E7080 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)	A10 (NCT00946153)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00946153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00946153</a>
48	NCT01111461	ICTRP	Study of E7080 in Subjects With Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression	A10 (NCT01111461)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01111461">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01111461</a>
49	NCT01133977	ICTRP	E7080 in Combination With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients With Stage IV Melanoma	A10 (NCT01133977)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133977">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01133977</a>
50	NCT01136733	ICTRP	A Study of E7080 Alone, and in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Following One Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Treatment	A10 (NCT01136733)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136733">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136733</a>



51	NCT01136967	ICTRP	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	A10 (NCT01136967)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136967">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136967</a>
52	NCT01137604	ICTRP	A Study in Subjects With Recurrent Malignant Glioma	A10 (NCT01137604)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01137604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01137604</a>
53	NCT01240408	ICTRP	E7080 Food Effect Study in Healthy Subjects	A10 (NCT01240408)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01240408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01240408</a>
54	NCT01268293	ICTRP	A Study of E7080 in Subjects With Solid Tumor	A10 (NCT01268293)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01268293">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01268293</a>
55	NCT01321554	ICTRP	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A10 (NCT01321554)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321554">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321554</a>
56	NCT01433991	ICTRP	E7050 in Combination With E7080 in Subjects With Advanced Solid Tumors (Dose Escalation) and in Subjects With Recurrent Glioblastoma or Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma After Prior Systemic Therapy (Expansion Cohort and Phase 2)	A10 (NCT01433991)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01433991">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01433991</a>
57	NCT01525394	ICTRP	A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effect of E7080 on the QTc Interval	A10 (NCT01525394)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01525394">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01525394</a>
58	NCT01529112	ICTRP	A Study Comparing the Combination of the Best Supportive Care Plus E7080 Versus Best Supportive Care Alone, in Patients With Advanced Lung Cancer or Lung Cancer That Has Spread, Who Have Been Previously Treated, Unsuccessfully, With at Least 2 Different Treatments	A10 (NCT01529112)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01529112">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01529112</a>
59	NCT01728623	ICTRP	A Study of E7080 in Subjects With Advanced Thyroid Cancer	A10 (NCT01728623)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01728623">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01728623</a>
60	NCT01761266	ICTRP	A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma	A10 (NCT01761266)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01761266">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01761266</a>
61	NCT01877083	ICTRP	Study of the Safety and Activity of Lenvatinib (E7080) in Subjects With KIF5BRET-Positive Adenocarcinoma of the Lung	A10 (NCT01877083)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01877083">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01877083</a>
62	NCT02198170	ICTRP	A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of Simultaneous CYP3A4 and	A10 (NCT02198170)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198170">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198170</a>

			P-glycoprotein Inhibition on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 5 mg E7080 to Healthy Volunteers	98170)	<a href="#">T02198170</a>
63	NCT02199379	ICTRP	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Pharmacokinetic and Safety Study of E7080 (24 mg) Administered to Subjects With Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment and to Healthy Subjects	A10 (NCT02199379)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199379">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199379</a>
64	NCT02199392	ICTRP	A Pharmacokinetic Study to Assess the Influence of P-glycoprotein Inhibition and Simultaneous CYP3A4 and P-glycoprotein Induction on E7080 Pharmacokinetics Following Single Dose Oral Administration of 24mg E7080 to Healthy Volunteers	A10 (NCT02199392)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199392">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199392</a>
65	NCT02211222	ICTRP	An Expanded Access Program with Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A10 (NCT02211222)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211222">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02211222</a>
66	2010-019526-14	PharmNetBund	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	A10 (NCT01136967)	<a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__</a>
67	2010-023783-41	PharmNetBund	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A10 (NCT01321554)	<a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__</a>
68	2012-002992-33	PharmNetBund	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma	A10 (NCT01761266)	<a href="https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__">https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR__</a>
69	2009-016049-24	EUCTR	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Dacarbazine versus Dacarbazine Alone as First Line Therapy in Patients with Stage IV Melanoma.	A10 (NCT01133977)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016049-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016049-24</a>
70	2009-016050-41	EUCTR	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Study of E7080 in Combination with Carboplatin + Gemcitabine versus Carboplatin + Gemcitabine Alone as Second Line Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer by CA125.	A10 (NCT01133756)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016050-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016050-41</a>

71	2010-019526-14	EUCTR	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma	A10 (NCT01136967)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019526-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019526-14</a>
----	----------------	-------	--	-------------------	---

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten [Tabelle 4-46](#) 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 4-46](#) inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-46 (Anhang): Studiendesign und -methodik der SELECT Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit von Lenvatinib gegenüber Placebo im Hinblick auf das PFS von Patienten mit <sup>131</sup> radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und unabhängig radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, 2:1 randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multi-Zentren Studie.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Änderung 1 (8. Januar 2011)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinzufügen eines Einschlusskriteriums: Studienteilnahme schließt eine mögliche kurative Operation aus.</li> </ul> <p><b>Änderung 2 (7. Juli 2011)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falls regional erforderlich, wird die informierte schriftliche Einwilligung vor der Durchführung von jeglichen Behandlungen im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum eingeholt.</li> <li>Aufnahme einer explorativen Zielgröße zur Bewertung der Effektivität und des Verträglichkeitsprofils im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum.</li> <li>Festlegung, dass Patienten, die am OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum teilnehmen, Einschlusskriterien 9 bis 20 und Ausschlusskriterien 5 bis 16 erfüllen müssen.</li> <li>Falls regional erforderlich, wird die Arzneimittelverteilung dem Leiter der medizinischen Abteilung oder einem vorher ausgewählten Apotheker übertragen.</li> <li>Wurde die Dosis des Studienmedikamentes einmal reduziert, kann sie später nicht mehr erhöht werden.</li> <li>Die Dokumentation der Krankheitsprogression im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum erfolgt durch den Versuchsleiter und es wird keine unabhängige Bestätigung der Krankheitsprogression durchgeführt.</li> <li>Konkretisierung, dass eine neue Baseline Beurteilung des Tumorstatus vor dem Start der Open Label Lenvatinib stattfinden muss.</li> <li>Präzisierung des Zeitpunktes der Erhebung der Überlebensdaten.</li> <li>Präzisierung der Blutdruckmessung und dessen Beurteilung.</li> <li>Unterteilung der Biomarker und Pharmokogenomik Bewertung und der geplanten Analysen.</li> <li>Abklärung des Blutprobengebrauchs.</li> <li>Ergänzung zusätzlicher OOL Lenvatinib Analysen.</li> <li>Präzisierung, dass die Verträglichkeits- und Effektivitätsdaten der Patienten, die Lenvatinib während des OOL Behandlungszeitraums erhalten, separat analysiert werden und nicht in die Analyse der verblindeten Studienphase einbezogen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden.</p> <p><b>Änderung 3 (10. April 2012)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienname ‚SELECT‘ wird hinzugefügt und der Name für E7080 (Lenvatinib) genehmigt.</li> <li>• Dauer der Prä-Randomisierungsphase verlängert von 21 auf 28 Tage.</li> <li>• Patienten, die am OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum teilnehmen, müssen Einschlusskriterien 6 bis 20 und Ausschlusskriterien 4 bis 16 erfüllen. Einschlusskriterien 6, 7 und 8 und Ausschlusskriterium 4 sind als zusätzliche Voraussetzung für die Teilnahme im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum hinzugefügt worden.</li> <li>• Festlegung, dass während des Intervalls zwischen dem Ende der Randomisierungsphase und dem Start des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums die Fortführung der Behandlung erlaubt ist.</li> <li>• Das Intervall zwischen dem Ende der Randomisierungsphase und dem Start des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums darf maximal 3 Monate betragen.</li> <li>• Vor dem Eintritt in den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum muss eine erneute Baseline Beurteilung des Tumorstatus stattfinden.</li> <li>• Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die Primäranalyse keinen Krankheitsprogress erlitten hatten und dafür geeignet sind, Lenvatinib einzunehmen, werden gemäß dem Prozedurenplan des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums der Extensionsphase weiter verfolgt, mit der Ausnahme, dass OOL Baseline Messungen nicht durchgeführt werden und diese Patienten an Tag 15 des 1. und 2. Zyklus nicht in die Klinik zurück müssen, sofern keine Blutdruckkontrolle oder Überwachung einer Proteinurie notwendig war.</li> <li>• Festlegung, dass ein Test mit Jod-Isotopen (<sup>131</sup>I, <sup>123</sup>I) zur Prüfung der Teilnahmevoraussetzung erlaubt ist.</li> <li>• Vorschrift eines Tests auf alkalische Phosphatasen, wenn die Werte aufgrund von Knochen und Lebermetastasen erhöht sind.</li> <li>• Anpassung der Vorschriften für Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen: Erlaubnis zur Dosisreduktion beim ersten Auftreten einer nicht vertretbaren Grad 2 Toxizität. Festlegung, dass jede Dosisreduktion eine 1-Level Reduzierung ist und basierend auf dem vorherigen Dosislevel stattfindet.</li> <li>• Präzisierung, dass der Zeitpunkt für die Beurteilung des Tumorstatus während der Randomisierungsphase vom Datum der Randomisierung ausgehend bestimmt wird (nicht ausgehend vom Zeitpunkt der Verabreichung der ersten Studienmedikation oder Tag 1 des ersten Behandlungszyklus).</li> <li>• Das Zeitfenster für die Durchführung von Gehirnschans nach vollständigem Ansprechen und von Knochenschans nach vollständigem oder teilweise Ansprechen steigt von 1 auf maximal 2 Wochen.</li> <li>• Eine Beurteilung des Tumorstatus bei abschließendem Besuch ist nicht notwendig.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Zeitfenster für die informierte Einwilligung wird von 8 Wochen auf 4 Wochen vor der Randomisierung herabgesetzt.</li> <li>• Festlegung des Follow-up Managements für Hypertonie und Proteinurie.</li> <li>• Festlegung, welche Art von CT/MRI, Knochen- und Gehirnschans eingesetzt werden und welche Prozeduren für die Beurteilung des Tumorstatus verwendet werden müssen.</li> <li>• Festlegung des Zeitfensters für OOL Baseline CT/MRI, Knochen- und Gehirnschans für den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum.</li> <li>• Studienzentren, die nicht innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation Laborergebnisse erhalten, sollten die Hinweise für Anforderungen bezüglich Laborergebnisse beachten.</li> <li>• Festlegung, dass Tumorproben, die archiviert werden sollen, zu jedem Studienzeitpunkt gesammelt werden können.</li> <li>• Zusätzlicher telefonischer Kontakt zum Prozedurenplan hinzugefügt, um die Toxizität an Tag 8 (<math>\pm</math> 2 Tage) im ersten Zyklus der verblindeten Behandlungsphase (Randomisierungsphase) und des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums zu erfassen. Nach dem Datenschnittpunkt für die Primäranalysen wurde dies nicht mehr bei Patienten im OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum durchgeführt, die bereits Lenvatinib in der Randomisierungsphase einnahmen.</li> <li>• Der Zeitpunkt für die Beurteilung des Tumorstatus während des OOL Behandlungszeitraums startet an Tag 1 des 1. OOL Zyklus.</li> </ul> <p><b>Änderung 4 (20. Februar 2013)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten im Placeboarm mit Krankheitsprogress, die sich entscheiden in den OOL Lenvatinib Behandlungszeitraum einzutreten, erhalten eine 1-Level Dosisreduktion von Lenvatinib, d.h. 20 mg Lenvatinib einmal täglich, gemäß der Empfehlung des Data Monitoring Komitees.</li> <li>• Nach Durchführung der Primäranalysen und nach Entblindung können Patienten, die mit Lenvatinib behandelt worden sind und keine Krankheitsprogression aufweisen, die Einnahme von Lenvatinib mit der gleichen Dosis fortsetzen. Patienten, die mit Placebo behandelt worden sind und einen Krankheitsprogress aufweisen, der radiologisch nachgewiesen ist, können Lenvatinib mit einer Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich einnehmen, gemäß der Empfehlung des Data Monitoring Komitees.</li> </ul> <p><b>Änderung 5 (19. Februar 2014)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung 5 wurde nach dem Datenschnittpunkt für die Primäranalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie sind daher nicht betroffen.</li> </ul> <p><b>Änderungen zur geplanten Analyse vor Entblindung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Definition der Per-Protokoll-Population und der Safety Population wurde geändert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Per-Protokoll-Population bestand aus randomisierten Patienten die zumindest eine Dosis der Behandlung erhielten und keine erheblichen Protokoll-Abweichungen aufwiesen. Eingeschlossen wurden die Patienten, die eine Tumorbewertung zu Baseline und</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens einmal nach Baseline erhielten oder die innerhalb von 125 Tagen nach der Randomisierung starben (ohne Vorliegen einer Post-Baseline Tumorbewertung).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Safety-Population bestand aus allen Patienten, die eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen haben, unabhängig von der Dosis.</li> </ul> <p><b>Änderungen zur geplanten Analyse nach Entblindung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die als Sensitivitätsanalyse geplante IPCW Analyse wurde zwar getestet jedoch nicht vollständig implementiert, da das statistische Modell nicht konvergierte.</li> <li>• Aufgrund der nur in begrenzter Menge zur Verfügung stehenden archivierten Gewebeprobe der Tumore wurden die Analysen zum GEP (gene-expression profiling), zur Proteomik und zur Immunohistochemie nicht durchgeführt.</li> <li>• Folgende adhoc Sensitivitätsanalysen wurden vom CHMP gefordert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS von aktuellsten Progression bis zu Randomisierung (<math>\leq 3</math> oder <math>&gt; 3</math> Monate)</li> <li>• Zeit bis zum Versagen der Behandlung (Zeit von der Randomisierung bis zum objektiv bestimmten Progress des Tumors, Therapie mit neuen Antikrebstherapien oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen wie z.B. Toxizität, zurückgezogene Zustimmung, etc.)</li> <li>• Die „Worst Case Analyse“ von PFS, in der fehlende Daten als Event eingeordnet wurden, wurde nicht durchgeführt, da die radiologische Bewertung des Tumors nur in sehr wenigen Fällen vorkam und der Behandlungseffekt hingegen so groß war, dass die Analyse zu keiner Änderung des Gesamtergebnisse geführt hätte.</li> </ul> </li> <li>• Für eine bessere Charakterisierung des Nutzen-Risiko-Profiles wurden zusätzliche adhoc Analysen durchgeführt. Dies schloss z. B. folgende Analysen mit ein: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposition, Wirksamkeit, Exposition nach Responder/Nicht-Responder Status</li> <li>• Korrelation zwischen Wirksamkeit/Verträglichkeit und behandlungsbedingter Hypertonie</li> <li>• Zeit bis zur Dosisreduktion</li> <li>• Dosis zum Zeitpunkt des ersten Ansprechens</li> <li>• Anteil unerwünschter Ereignisse vor und nach einer Dosisreduktion</li> <li>• Anteil unerwünschter Ereignisse in zusätzlichen Subgruppen nach Baseline- und demographischen Eigenschaften</li> <li>• Änderungen des Körpergewichts gemessen anhand des BMI (Body Mass Index)</li> </ul> </li> <li>• Die Daten zur Pharmakokinetik wurden anhand der aktuellen Konzentration, nicht wie im SAP vorgesehen anhand der normalen Dosiskonzentration zusammengefasst.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	Patienten mit <sup>131</sup> I-radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und radiologisch belegter Krankheitsprogression



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der letzten 12 Monate (+ 1 Monat Screening-Fenster)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre (zum Zeitpunkt der informierten Einwilligung) mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose einer der folgenden differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Subtypen: papilläres Schilddrüsenkarzinom oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erkennbare Krankheitszeichen anhand zentraler radiologischer Befunde gesichert.</li> <li>2. Nachweis einer Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.1 und bestätigt durch eine radiologische Bewertung von CT und/oder MRI Befunden innerhalb der letzten 12 Monate vor der informierten Einwilligung..</li> <li>3. <sup>131</sup>Jod-refraktär/resistent definiert nach mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die auf einem Radiojod-Scan zeigen, dass keine Jodaufnahme stattfindet.</li> <li>○ Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von 12 Monaten mit <sup>131</sup>Jodtherapie fortgeschritten sind, trotz des Nachweises einer radiojod Avidität vor und nach der Behandlung. Dies waren Patienten, die nicht für eine mögliche kurative Operation ausgewählt werden konnten.</li> <li>○ Kumulative Aktivität von Jod <sup>131</sup>I &gt; 600 mCi oder 22 GBq. Die letzte Dosis muss mindestens 6 Monate vor dem Studienbeginn verabreicht worden sein.</li> </ul> </li> <li>4. Maximal eine vorangegangene Behandlung mit einer endothelialen Wachstumsfaktor zielgerichteten Therapie oder einer vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor zielgerichteten Therapie (VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapie). Jede VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapie wurde einzeln gewertet, unabhängig von der Verabreichungsdauer.</li> <li>5. Patienten mit Gehirnmastasen, die mit einer Radiotherapie, einer stereotaktischen Strahlenchirurgie oder einer vollständigen chirurgischen Resektion behandelt worden sind, konnten teilnehmen, wenn sie seit mindestens einem Monat klinisch stabil, asymptomatisch und steroidfrei sind.</li> <li>6. Patienten, die eine Suppressionstherapie mit Thyroxin erhalten und deren Thyreoidea-stimulierendes Hormon nicht gestiegen ist (TSH <math>\leq 5.50 \mu</math> IU/ml). Wenn für den Patienten verträglich, wurde die Thyroxin-Dosis verändert, um eine TSH Suppression zu erreichen (TSH &lt;0.50 <math>\mu</math> IU/ml); diese Dosis kann gleichzeitig mit der Einnahme von Lenvatinib verändert werden.</li> <li>7. Alle Toxizitäten einer vorherigen Chemotherapie oder Bestrahlung , mit Ausnahme der Alopezie und Infertilität, mussten eine Verbesserung des ECOG-Status auf 0 oder 1 aufweisen.</li> <li>8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status zwischen 0 und 2.</li> <li>9. Angemessen kontrollierter Blutdruck von <math>\leq 150/90</math> mmHg mit oder ohne Einnahme blutdrucksenkende Medikamente zum Zeitpunkt des Screenings. Innerhalb einer Woche vor dem 1. Tag</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des 1. Behandlungszyklus 1 durfte keine Änderungen der antihypertensiven Medikation erfolgen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. Adäquate Nieren-, Leber-, Knochenmark- und Blutgerinnungsfunktion definiert gemäß Studienprotokoll.</li> <li>11. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Studie und 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine sichere Methode der Empfängnisverhütung verwenden.</li> <li>12. Patienten, die in die Teilnahme an der Studie freiwillig einwilligen und sich für die Dauer der Studie nach dem Studienprotokoll richten können.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anaplastisches oder medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>2. 2 oder mehr vorherige VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapien.</li> <li>3. Vorbehandlung mit Lenvatinib</li> <li>4. Patienten, die innerhalb der letzten 21 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eine Therapie gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben oder innerhalb der letzten 30 Tage mit einem Prüfwirkstoff behandelt wurden. Hierdurch verursachte Toxizitäten müssen sich zurückgebildet haben. Hiervon ausgenommen ist die Therapie mit TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonen.</li> <li>5. Schwere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Erhalt der ersten Studientherapie.</li> <li>6. Bei Patienten mit einem Ergebnis von &gt; 1 + beim Test auf Proteinurie mittels Urinteststreifen wird für 24 Stunden Urin für eine quantitative Analyse der Urinproteine gesammelt. Patienten mit einem Urinproteinwert von <math>\geq 1</math> g/24 Stunden werden nicht eingeschlossen.</li> <li>7. Magen-Darm-Malabsorption oder jeglicher andere Zustand, der laut dem Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib haben könnte.</li> <li>8. Erhebliche kardiovaskuläre Funktionsstörungen: Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz höher als New York Heart Association (NYHA ) Klasse II, instabile Angina, Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Herzrhythmusstörungen, die eine medizinische Versorgung erfordern.</li> <li>9. Verlängerung der QT-Zeit auf &gt; 480 ms.</li> <li>10. Blutung oder thrombotische Störungen oder die Einnahme von Antikoagulantien, wie Warfarin oder ähnlichen Mitteln, die eine therapeutische Überwachung nach International Normalized Ratio (INR) erfordern (Behandlung mit niedermolekularen Heparin (NMH) ist erlaubt)</li> <li>11. Aktive Hämoptyse (ausgehustetes hellrotes, bluthaltiges Sekret von mindestens 0,5 Teelöffel) innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation</li> <li>12. Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen)</li> <li>13. Aktive Malignität (außer differenziertem Schilddrüsenkarzinom oder endgültig behandeltes Melanom in-situ, Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oder ein Cervixkarzinom in-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>situ) innerhalb der letzten 24 Monate.</p> <p>14. Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe)</p> <p>15. Alle medizinischen oder anderen Zustände die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen würden.</p> <p>16. Schwangere oder Frauen, die Stillen.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch 117 Länder in Europa (60), Nordamerika (31), Asien (13), Japan (6), Lateinamerika (7)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Interventionsgruppe</b> 24 mg Lenvatinib (zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel), Einnahme einmal täglich am Morgen, orale Verabreichung, 28 Tage-Zyklus</p> <p><b>Kontrollgruppe</b> Orale Verabreichung von Placebo-Kapseln, Einnahme einmal täglich am Morgen</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielgröße:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PFS: vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines mittels IIR gemäß RECIST 1.1 dokumentierten Progresses der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des Versterbens</li> </ol> <p>Sekundäre Zielgrößen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objective Response Rate (ORR): Anteil der Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) als insgesamt bestes Tumoransprechen; bestimmt mittels IIR gemäß RECIST 1.1</li> <li>2. Overall Survival, definiert durch die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>3. Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib versus Placebo</li> <li>4. Pharmakokinetisches Profil von Lenvatinib</li> </ol>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielgrößen nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung basiert auf der primären Zielgröße PFS mit der Annahme, dass das Überleben folgenden Punkten folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer exponentiellen Verteilung</li> <li>• einem HR von 0,5714, was einer 75 %-igen Verbesserung des PFS im Vergleich von Lenvatinib versus Placebo entspricht (eine Steigerung des medianen PFS von 8 Monaten bei Einnahme von Placebo auf 14 Monate bei Behandlung mit Lenvatinib)</li> <li>• Zweiseitig, <math>\alpha = 0,01</math></li> <li>• 90 % Power</li> <li>• Aufnahme rate von 20 Patienten pro Monat</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Basierend auf den oben genannten Voraussetzungen und unter Annahme einer 10 %-igen Drop-Out Rate, müssen ungefähr 360 Patienten eingeschlossen und in einer 2:1 Zuteilung in den Lenvatinibarm versus den Placeboarm randomisiert werden. Ungefähr 214 PFS Events (Progress oder Tod im Falle, dass kein Progress auftritt) sind für die finalen Analysen von PFS erforderlich. Es wird angenommen, dass die 214 PFS Events ungefähr 29 Monate (18 Monate Aufnahmephase, 11 Monate Follow-up Phase) nach dem Start der Randomisierungsphase auftreten werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen für einen vorzeitigen Studienabbruch der Studie durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Vor der Randomisierung wurden die Patienten stratifiziert nach geographischer Region (3 Ausprägungen: Europa, Nordamerika, andere), nach Altersgruppe (2 Ausprägungen: ≤65 und >65 Jahre) und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien (2 Ausprägungen: Keine und 1). Anschließend wurden sie der Lenvatinib- bzw. der Placebo-Gruppe in einem Verhältnis 2:1 zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Untersucher und Patienten waren doppelt verblindet. Die Zuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IxRS durchgeführt. Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen und mithilfe des IxRS Patienteninformationen registriert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screening-Nummer in eine Randomisierungs-Nummer umgewandelt, wenn der Patient randomisiert wurde. Bei jeder anschließenden Dosisveränderung wurde das IxRS kontaktiert, um die Verteilungsanweisung zu erhalten und den Besuch des Patienten zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
11	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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>Während der Randomisierungsphase waren alle Personen die an der Durchführung oder Interpretation der Studie beteiligt waren verblindet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patienten</li> <li>b) Untersucher und Studienpersonal</li> <li>c) Alle Eisai Mitarbeiter</li> </ul> <p>Die Verblindung bezieht sich in diesem Fall auf die Behandlungs-Codes. Daten zur Randomisierung wurden strikt geheim gehalten, sicher abgelegt und waren nur zugänglich für autorisierte Personen gemäß SOPs während der Zeit der Unverblindung.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lenvatinib und Placebo wurden oral in Tablettenform verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: zweiseitiger nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierter Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,01</li> <li>• Nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Regression zur Berechnung des HR mit dem zugehörigen 95 % und 99 % KI</li> <li>• Kaplan-Meier Plots der Mediane und der Quartile des PFS und der progressionsfreien Überlebensraten zum Zeitpunkt 6, 12, 18 und 24 Monate mit den zugehörigen 95 % KI</li> </ul> <p>Objective Response Rate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweiseitiger nach Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05</li> <li>• ORR mit zugehörigen 95 % KI für jeden Behandlungsarm</li> <li>• Unterschiede und ORs in den ORRs mit zugehörigen 95 % KI</li> </ul> <p>Overall Survival</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bootstrapping Methode zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Studienarmen</li> <li>• Schätzung der Kaplan-Meier Kurven sowie der adjustierten Kaplan-Meier Schätzer mit den zugehörigen 95 % KI für den Placeboarm</li> <li>• Unadjustierte Kaplan-Meier Plots der Overall Survival Kurven und Overall Survival Raten zum Zeitpunkt 12, 18 und 24 Monate und Vergleich der beiden Studienarme mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests</li> <li>• Cox-Proportional-Hazard-Regression mit zugehörigen 95 % KI</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Subgruppenanalysen für PFS, Objective Response Rate und Overall Survival

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen für PFS</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analyse A: alle Events und Todesfälle wurden verwendet, um das PFS zu bestimmen, auch wenn ein Patient fehlende Werte oder die Behandlung abgebrochen hatte.</li> <li>2. Analyse B: Die radiologischen Befunde der Krankheitsprogression und die Todesfälle wurden verwendet, um das PFS zu bestimmen.</li> <li>3. Analyse C: Der einheitlich geplante Termin der radiologischen Beurteilung wurde verwendet, um das Eintreten von Events zu bestimmen, die abhängig von der Gleichheit der radiologischen Beurteilung sind.</li> </ol>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in <a href="#">Abbildung 7</a> im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsgruppe: n=261</li> <li>• Kontrollgruppe: n=131</li> </ul> <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsgruppe: n=261</li> <li>• Kontrollgruppe: n=131</li> </ul> <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums (PFS) berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=392</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsgruppe: n=261</li> <li>• Kontrollgruppe: n=131</li> </ul> <p>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben und nicht vom Protokoll abgewichen sind (Per Protocol Set): N=383</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsgruppe: n=256</li> <li>• Kontrollgruppe: n=127</li> </ul> <p>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben (Safety Analysis Set): 392</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventionsgruppe: n=261</li> <li>• Kontrollgruppe: n=131</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinib Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n=37 UE</li> <li>○ n=4 Entscheidung des Patienten</li> <li>○ n=4 Zustimmung zurückgezogen</li> </ul> </li> <li>• Placebo Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>○ n=3 UE</li> <li>○ n=1 Andere Gründe</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 26. Juli 2011 gab der erste Patient seine informierte Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Patienten wurden dann laufend in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Primäranalysen fand am 15. November 2013 statt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>Abkürzungen: CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CR: vollständiges Tumoransprechen; CT: Computertomographie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; GBq: Gigabecquerel; INR: International Normalized Ration; IU: Internationale Einheit (für Stoffmengen); IxRS: interaktives Sprachdialog- und Websystem (Interactive Voice-response and Web-response System); mCi: Milli-Curie; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MRI: Magnet Resonance Imaging; <math>\mu</math>: Mikro; N:Anzahl; NMH: niedermolekularen Heparin; NYHA: New York Heart Association; OOL: Optional open label; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PR: teilweises Tumoransprechen; PFS: progressionsfreies Überleben; QT: Dauer des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Rezeptor; z.B.: zum Beispiel.</p>		

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

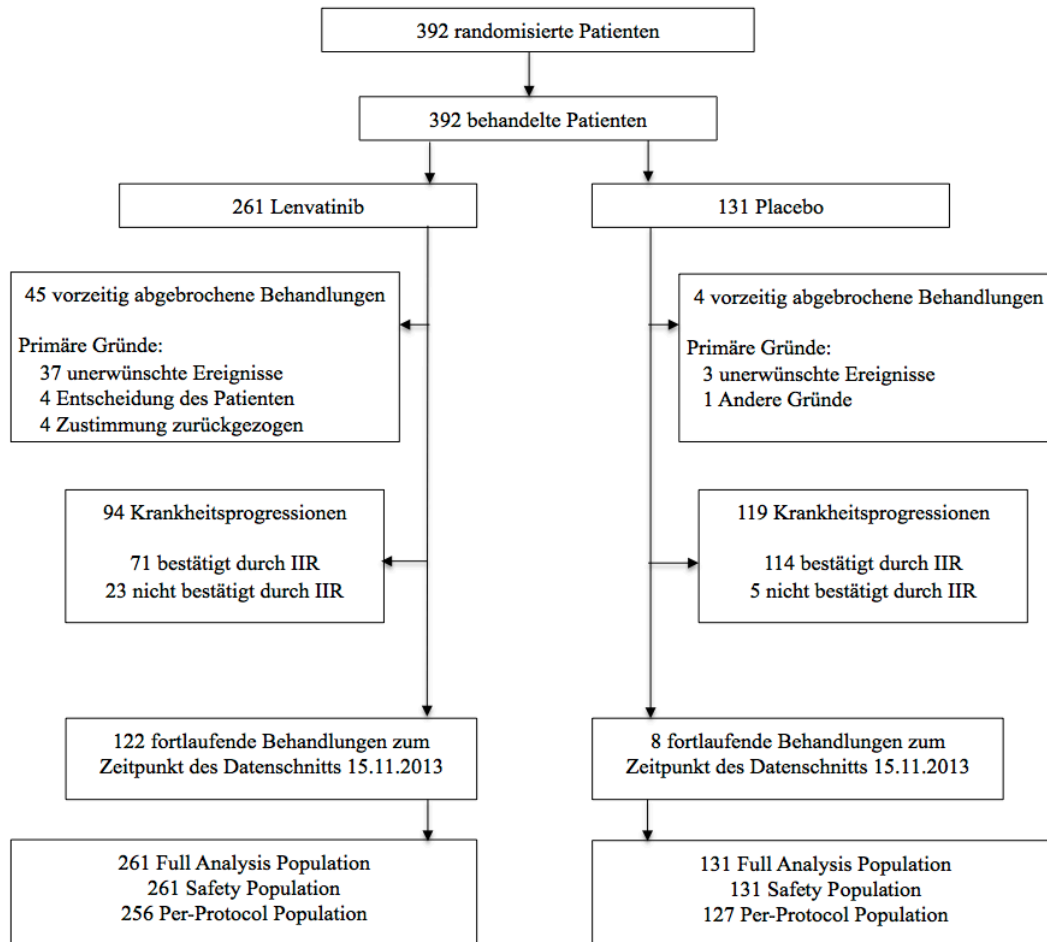


Abbildung 7: Flow-Chart der Patienten in der SELECT Studie

Abkürzungen: IIR: independent imaging review (unabhängige radiologische Bewertung).



**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 4-47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SELECT Studie

Studie:       SELECT Studie (SELECT)      **Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, E7080-G000-303	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

---

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:

Im CSR wird explizit dargestellt, dass sowohl Patienten als auch das medizinische (Fach-) Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase verblindet waren. Die Doppel-Verblindung wurde gewählt, um die Validität zwischen den Behandlungsarmen zu garantieren und potentielle Verzerrungen bei der Datenerhebung und Evaluation der Endpunkte zu verhindern.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im CSR wird explizit dargestellt, dass das medizinische (Fach-)Personal in der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Extensionsphase verblindet war.

**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:

---

Die SELECT Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (11). Die formale Qualität der SELECT Studie im Sinne der EbM ist als sehr gut anzusehen, da der Endpunkt PFS subjektiven Einflüssen entzogen ist. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt PFS und der sekundäre Endpunkt OS wurden vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden.

---

### 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:

---

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progression der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass eine Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib sehr wahrscheinlich ist. Um diese

Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen (OS-Kurven zum Zeitpunkt 12, 18 und 24 Monate), wurde das RPSFT-Modell verwendet

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war, so dass eine Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib sehr wahrscheinlich ist. Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen (OS-Kurven zum Zeitpunkt 12, 18 und 24 Monate), wurde das RPSFT-Modell verwendet. Darüber hinaus fanden sich keine Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Als Vergleichstherapie zu Lenvatinib wurde ein Placebo eingesetzt, da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative mit medizinisch nachgewiesenem Nutzen gab.

**Endpunkt:** progressionsfreies Überleben

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden.

**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       neinAngaben 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 eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses „PFS“ durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine Progression wird auf den Zeitpunkt datiert, an dem eine Progression zum ersten Mal beobachtet wurde. Falls dieser Zeitpunkt nicht bestimmt werden kann, wird der Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung gewählt. Da alle Erhebungen und Analysen prospektiv im SAP definiert waren, kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Insgesamt wird der gewählte Endpunkt „PFS“ als unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren angesehen, so dass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wurde.

**Endpunkt:** gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es lagen keine Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:**     UE    

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden. Da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative zu Lenvatinib gab und somit gegen Placebo verglichen wurde, kann eine Verblindung durchgeführt werden.

---

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

---

In den UE sind Surrogatparameter, wie beispielsweise Laborparameter, enthalten. Deshalb ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

---

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE wird als hoch eingestuft, da in den UE auch Surrogatparameter, wie beispielsweise die Proteinurie, enthalten sind.

**Endpunkt:** UE mit CTCAE Grad 3+4**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden. Da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative zu Lenvatinib gab und somit gegen Placebo verglichen wurde, kann eine Verblindung durchgeführt werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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 der UE mit CTCAE Grad 3+4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

**Endpunkt:** \_\_\_SUE\_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden. Da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative zu Lenvatinib gab und somit gegen Placebo verglichen wurde, kann eine Verblindung durchgeführt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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 der SUE wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

**Endpunkt: \_\_\_ UE, die zum Therapieabbruch führten \_\_\_\_\_****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wird explizit dargestellt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, um systematische Fehler in der Evaluation der Endpunkte zu vermeiden. Da es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Alternative zu Lenvatinib gab und somit gegen Placebo verglichen wurde, kann eine Verblindung durchgeführt werden.

---

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

---

---

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben 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 der UE, die zum Therapieabbruch führten wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

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

---



---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---