

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axitinib (Inlyta[®])

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 4 A

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
[renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten
nach Versagen von vorangegangener Therapie mit
Sunitinib oder einem Zytokin*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.09.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Definitionen	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	35
4.2.5.3 Meta-Analysen	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	75
4.3.1.3.1 Progressionsfreies Überleben – RCT	76
4.3.1.3.2 Objektive Ansprechrate – RCT	81
4.3.1.3.3 Gesamtüberleben – RCT	84
4.3.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	90
4.3.1.3.5 Verträglichkeit – RCT	99

4.3.1.3.6	Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	118
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	122
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	122
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	122
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	122
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	123
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	126
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche.....	127
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	128
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	140
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	142
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	144
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	144
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	144
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	145
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	146
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	147
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.1	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.2	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	158
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	158
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	161
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	170
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	171
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	172
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	172
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	172
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	173
4.7	Referenzliste.....	174

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	184
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	203
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	348
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	354
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	355
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	356
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	384

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien zur Identifizierung der Studienlage bezüglich Vergleichsstudien von Axitinib vs. Sorafenib.....	16
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Everolimus	17
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Sorafenib	17
Tabelle 4-4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Axitinib.....	20
Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft.....	23
Tabelle 4-6: Einschlusskriterien zur Identifizierung der Studienlage bezüglich Vergleichsstudien von Axitinib vs. Sorafenib.....	28
Tabelle 4-7: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Everolimus	29
Tabelle 4-8: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Sorafenib	30
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Axitinib ...	57
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (ECOG-Leistungsstatus, MSKCC- Risikogruppe) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erkrankungsdauer, Tumorstadium bei Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirkstoff der Erstlinientherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen(bestes Ansprechen auf die vorangegangene systemische Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-21: Disposition der Patienten zu den Auswertungszeitpunkten – AXIS	71
Tabelle 4-22: Behandlungstage bei Endauswertung (Datenstand: 31.08.2010) – AXIS	73
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	77
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-28: Aktualisierung des progressionsfreien Überlebens - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-29: Operationalisierung von objektiver Ansprechrates	82
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrates in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-31: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	85
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-34: Häufigste Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-36: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	91
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-38: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-DRS) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-39: Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den FKSI-15 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-41: Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 um mindestens 5 Punkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verträglichkeit	100
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-46: Ergebnisse zur Inzidenz von UAWs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Inzidenz ausgewählter UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Inzidenz ausgewählter UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Zeit bis zum Erstaufreten ausgewählter UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit (Inzidenz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit (Zeit bis Ersteintreten) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-56: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Everolimus	123
Tabelle 4-57: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Sorafenib	123
Tabelle 4-58: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – in RCT für indirekte Vergleiche [Everolimus]	126
Tabelle 4-59: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – in RCT für indirekte Vergleiche [Sorafenib]	126
Tabelle 4-60: Studienpool – in RCT für indirekte Vergleiche [Everolimus, Sorafenib]	127
Tabelle 4-61: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studien für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen der Studien für indirekte Vergleiche....	131
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) der Studien für indirekte Vergleiche	132
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (ECOG-Leistungsstatus und Nephrektomie) der Studien für indirekte Vergleiche.....	133

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (MSKCC-Risikogruppe) der Studien für indirekte Vergleiche	133
Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	142
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	142
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	143
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	143
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	145
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	145
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	146
Tabelle 4-76: Patientencharakteristika und Zielwerte für STC.....	148
Tabelle 4-77: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben - STC.....	151
Tabelle 4-79: Prädiktive Faktoren für das progressionsfreie Überleben und geschätzte Koeffizienten - weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen	154
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - STC	155
Tabelle 4-82: Prädiktive Faktoren für Gesamtüberleben und geschätzte Koeffizienten - weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse aus STC für den Vergleich Axitinib mit Everolimus in mit Sunitinib vorbehandelte Patienten (basierend auf Weibull-Verteilung) ..	159
Tabelle 4-84: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Axitinib.....	168
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	170
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	171
Tabelle 4-87: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-88: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien des zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche in <i>ClinicalTrials.gov</i>	204

Tabelle 4-89: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche im <i>EU Clinical Trials Register</i>	208
Tabelle 4-90: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>	210
Tabelle 4-91: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus in <i>ClinicalTrials.gov</i>	219
Tabelle 4-92: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus im <i>EU Clinical Trials Register</i>	242
Tabelle 4-93: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>	247
Tabelle 4-94: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib in <i>ClinicalTrials.gov</i>	287
Tabelle 4-95: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib im <i>EU Clinical Trials Register</i>	320
Tabelle 4-96: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib im <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>	321
Tabelle 4-97 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	354
Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	355
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AXIS (A4061032)	357
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECORD-1 (NCT00410124)	371
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TARGET (NCT00073307)	377
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für AXIS	384
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für RECORD-1 Studie	407
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für TARGET Studie	420

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Netzwerkdiagramm für vergleichende Studien mit Informationen zum progressionsfreien Überlebens	52
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Axitinib für indirekte Vergleiche.....	58
Abbildung 3: Studiendesign AXIS.....	67
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	81
Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	84
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	98
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	113
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Everolimus für indirekte Vergleiche.....	124
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Sorafenib für indirekte Vergleiche.....	125
Abbildung 11: Empirische versus modellierte Überlebenszeitkurve des progressionsfreien Überlebens für den Axitinib-Arm basierend auf einer Weibull- bzw. Lognormalverteilung	152
Abbildung 12: Prädiktive Überlebenskurven für progressionsfreies Überleben für den Axitinib- und Everolimus-Arm	153
Abbildung 13: Empirische versus modellierte Überlebenszeitkurve des Gesamtüberlebens für den Axitinib-Arm basierend auf einer Weibull- bzw. Lognormalverteilung	156
Abbildung 14: Prädiktive Überlebenskurven für Gesamtüberleben für den Axitinib und Everolimus-Arm.....	157
Abbildung 15: Patientenfluss AXIS	370
Abbildung 16: Patientenfluss RECORD-1 Studie	376
Abbildung 17: Patientenfluss TARGET Studie	383

Definitionen

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen erwähnte pivotale Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers trägt die Studiennummer A4061032. Der Kurztitel der Studie ist AXIS-Studie. Im Text des Dossiers wird diese Studie als AXIS bezeichnet.

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen referenzierte „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Synonym zu Fachinformation, SmPC) zu Axitinib lag bei der Erstellung des Dossiers als finaler Entwurf vor, bei dem davon auszugehen war, dass keine inhaltlichen Änderungen mehr vorgenommen werden. Wird im Dossier auf Inhalte der Fachinformation zu Axitinib Bezug genommen, so sind diese Inhalte der finalen Entwurfsversion entnommen [1]. Die finale Fachinformation zu Axitinib lag kurz vor Einreichung des Dossiers vor und wird dem Dossier als Referenz ebenfalls beigelegt [2].

Bei den Arzneimitteln werden immer nur die Wirkstoffe genannt und nicht die Produktnamen. In diesem Modul werden die folgenden Arzneimittel in der Indikation Nierenzellkarzinom (Nennung in alphabetischer Reihenfolge) genannt:

- Axitinib: Inlyta[®] (Pfizer Pharma GmbH)
- Bevacizumab: Avastin[®] (Roche Pharma AG)
- Everolimus: Afinitor[®] (Novartis Pharma GmbH)
- Pazopanib: Votrient[®] (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG)
- Sorafenib: Nexavar[®] (Bayer Vital GmbH)
- Sunitinib: Sutent[®] (Pfizer Pharma GmbH)
- Temsirolimus: Torisel[®] (Pfizer Pharma GmbH)

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immunschwäche Syndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
bid	<i>Bis in die</i> (2-mal täglich)
BSC	Best supportive care (Bestmögliche unterstützende Therapie)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKSR	Deutsches Krebsstudienregister
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL EQ-5D self report questionnaire
FAS	Full Analysis Set
FKSI-15	Functional assessment of cancer therapy kidney symptom index (krankheitsbezogener Lebensqualitätsfragebogen)
FKSI-DRS	Functional assessment of cancer therapy kidney symptom index - disease related scale (Subscore des FKSI-15)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Human immunodeficiency virus (humanes Immundefizienz-Virus)
ICTRP	International clinical trials registry platform search portal
IDV	Inzidenzdichtenverhältnis
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
MRT	Magnetresonanztomographie

MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
ONG	Obere Normgrenze
ORR	Objective response rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
SA	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
STC	Simulated treatment comparisons (simulierte Therapievergleiche)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Union for International Cancer Control
US	United States (Vereinigte Staaten von Amerika)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analog Skala
VerfO	Verfahrensordnung
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

In Modul 4 dieses Dossiers soll der medizinische Nutzen und therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Axitinib bewertet werden.

Axitinib ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen [3].

Die Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens erfolgt für die beiden folgenden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Subgruppen:

- erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (vorangegangene Therapie mit Sunitinib),
- erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (vorangegangene Therapie mit einem Zytokin),

sowie alle Patienten, für die Axitinib zugelassen ist (Zielpopulation), was einer gemeinsamen Betrachtung der beiden Subgruppen entspricht.

Die zu bewertende Intervention ist jeweils Axitinib in der zugelassenen Dosierung gemäß Angaben der SmPC [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird für die Population *vorangegangene Therapie mit Sunitinib* die vom G-BA bestimmte Therapie *Everolimus* und für die Population *vorangegangene Therapie mit einem Zytokin* die vom G-BA bestimmte Therapie *Sorafenib* herangezogen.

Darüber hinaus wird der (Zusatz-)Nutzen in der *Zielpopulation* sowie in der Population *vorangegangene Therapie mit Sunitinib* im Vergleich zu der von Pfizer als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Therapie *Sorafenib* dargestellt.

Zur Beurteilung des (Zusatz-)Nutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Morbidität

- progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

- objektive Ansprechrate (ORR)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verlauf des Functional assessment of cancer therapy kidney symptom index - disease related scale (FKSI-DRS)-Scores während der Behandlungszeit
- Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS
- Verlauf des Functional assessment of cancer therapy kidney symptom index (FSKI-15)-Scores während der Behandlungszeit
- Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-15

Verträglichkeit

Für die Nutzenbewertung wird die Verträglichkeit folgendermaßen operationalisiert:

- Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Inzidenzrate von UEs mit CTCAE Grad ≥ 3
- Inzidenzrate schwerwiegender UEs
- Rate an Patienten mit Therapieabbruch wegen UEs
- Rate an Patienten mit Therapieunterbrechungen wegen UEs.

Desweiteren werden die Inzidenzraten der am häufigsten berichteten UEs (Inzidenz über 20 %) separat dargestellt. Für alle betrachteten Ereignisse zur Verträglichkeit werden zusätzlich die Zeiten bis zum Erstauftreten betrachtet.

Zur Beantwortung der Fragestellung werden sowohl eine randomisierte kontrollierte klinische Studie als auch ein indirekter Vergleich und ein simulierter Therapievergleich (Simulated treatment comparisons, STC) herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifikation der verfügbaren Studienlage des zu bewertenden Arzneimittels und den betrachteten Vergleichstherapien Sorafenib und Everolimus wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung umfassende Studienrecherchen durchgeführt (Abschnitt 4.2.3). Dies umfasste sowohl eine Zusammenstellung aller relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche als auch eine Suche in Studienregistern zu Axitinib und den betrachteten Vergleichstherapien.

Für das zu bewertende Arzneimittel Axitinib wurde für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib 1 relevante randomisierte klinische Studie, die AXIS-Studie,

identifiziert, die die Datengrundlage für den Nachweis des Nutzens von Axitinib bildet (Abschnitt 4.3.1.1.4).

Für das zu bewertende Arzneimittel Axitinib wurde für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus keine direkt vergleichende randomisierte Studie identifiziert, die als Datengrundlage für den Nachweis des Nutzens von Axitinib auf der Basis eines direkten Vergleiches dienen könnten (Abschnitt 4.3.2.1.1.4).

Als Ergebnis der Informationsbeschaffung zur Identifizierung weiterer Studien, welche als Grundlage für die Durchführung von indirekten Vergleichen oder STCs dienen könnten, wurden zwei weitere potentiell geeignete Studien identifiziert: die RECORD-1-Studie und die TARGET-Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Informationsbeschaffung zu Axitinib und den betrachteten Vergleichstherapien Sorafenib und Everolimus basierte auf vorab definierten Einschlusskriterien, welche in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-3) dargestellt sind:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien zur Identifizierung der Studienlage bezüglich Vergleichsstudien von Axitinib vs. Sorafenib

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I)	Behandlung mit Axitinib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Sorafenib
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrare • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien mit jeweils mindestens 1 Studienarm mit Sorafenib und Axitinib
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I), Studienregistersuche Everolimus	Behandlung mit Everolimus
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte vergleichende Studien
Studienphase	II, III, IV
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer
Studienergebnisse	Vorhanden und publiziert

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Sorafenib

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I), Studienregistersuche Everolimus	Behandlung mit Sorafenib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte vergleichende Studien
Studienphase	II, III, IV
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer
Studienergebnisse	Vorhanden und publiziert

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

Die Bewertung aller 3 identifizierten Studien erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien. Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von 2 unabhängigen Reviewern vorgenommen. Bei der Bewertung des Verzerrungspotential jeder der eingeschlossenen Studie wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 untersucht.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements für randomisierte kontrollierte Studien beschrieben.

Die Beschreibung der Studienpopulation umfasst demographische Daten und die bei Studienbeginn erhobenen therapierelevanten Faktoren.

Für die AXIS-Studie werden für kategoriale Parameter Anzahl und Anteil der Patienten in den jeweiligen Kategorien angegeben. Für kontinuierliche Parameter werden Mittelwerte und Standardabweichungen präsentiert. Bei der Darstellung von Zeitdauern wird aufgrund der zu erwartenden Schiefe der Stichprobenverteilungen zusätzlich der Median in die Darstellung präsentiert.

Alle in der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Der direkte Vergleich von Axitinib zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib erfolgte auf Endpunktebene mit Hilfe von geeigneten relativen Effektmassen (Hazard Ratio, Relatives Risiko) und basiert im Wesentlichen auf den Analysen des AXIS-Studienberichtes.

Die Heterogenität von Behandlungseffekten zwischen den Erstlinientherapien bzw. anderen potentiellen Effektmotifikatoren wird durch ergänzende Berechnung von I²-Statistik und Cochrane Q-Tests statistisch überprüft.

Für den Vergleich von Axitinib mit der Vergleichstherapie Everolimus in der Population der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten waren aufgrund der identifizierten Studienlage indirekte Vergleiche nach Bucher oder Bayesianische Ansätze nicht möglich. Die Gründe dafür waren, dass in die TARGET-Studie mit dem Brückenkomparator Sorafenib keine mit Sunitinib vorbehandelten Patienten eingeschlossen waren und die Patienten der RECORD-1-Studie sich deutlich von den Patienten in der AXIS-Studie unterschieden.

Statt dessen wurde zur Nutzenbewertung ein STC für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben herangezogen (Abschnitt 4.3.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens und seines Ausmaßes bilden die Ergebnisse der AXIS-Studie und die des simulierten Behandlungsvergleichs.

Bei der AXIS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, in die 723 Patienten eingeschlossen wurden mit dem Evidenzlevel Ib. Die Analyse der Methodik und der Berichterstattung der AXIS-Studie in Hinblick auf mögliche Verzerrungsquellen zeigt, dass die Studie ein niedriges Verzerrungspotential besitzt.

Somit liegt eine Studie mit hoher Ergebnissicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib vor. Die Aussagekraft der Nutzenbewertung für Axitinib im Vergleich zu Sorafenib ist damit als *Hinweis* einzustufen.

Für die Wirksamkeit von Axitinib im Vergleich zu Everolimus liegt keine Evidenz aus klinischen Studien vor. Aufgrund der Studienlage von Axitinib, Everolimus und Sorafenib konnte kein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden. Daher wurde auf einen simulierten Therapievergleich zurückgegriffen. Die Methodik der simulierten Therapievergleiche hat eine ähnliche Wertigkeit wie ein indirekter Vergleich, so dass ihre Ergebnisse nur eine geringe Ergebnissicherheit haben. Dementsprechend ist die Aussagekraft des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Everolimus als *Anhaltspunkt* einzustufen.

Ausmaß des Zusatznutzens in den betrachteten Populationen

Die Beurteilung des Ausmaßes und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beruht auf den in Tabelle 4-4 dargestellten Ergebnissen auf Endpunktebene:

Tabelle 4-4: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Axitinib

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Endpunkt*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Everolimus	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,592	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektive Ansprechrates</i> Keine Angaben	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,571	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Keine Angaben	
		<i>Verträglichkeit</i> Keine Angaben	
Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,464 [0,318; 0,676]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
		<i>Objektives Ansprechrates</i> RR = 2,392 [1,434; 3,992]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,813 [0,555; 1,191]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,933 [0,645; 1,351] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,858 [0,593; 1,241]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,862 [0,668; 1,112] Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs HR = 0,615 [0,474; 0,798]	
Zielpopulation	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,665 [0,544; 0,812]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektives Ansprechrates</i> RR = 2,056 [1,408; 3,003]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,969 [0,800; 1,174]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,873 [0,702; 1,087] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,846 [0,685; 1,044]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,798 [0,687; 0,926] Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs: HR = 0,706 [0,607; 0,821]	

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Endpunkt*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,741 [0,573; 0,958]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektive Ansprechrates</i> RR = 1,477 [0,792; 2,754]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,997 [0,782; 1,270]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,771 [0,576; 1,032] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,755 [0,571; 0,997]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,726 [0,592; 0,890] Zeit bis zum Erstauftreten eines UEs: HR = 0,758 [0,617; 0,932]	

* Es werden sowohl die Punktschätzer als auch – wenn vorhanden – die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

HR = Hazard Ratio (Werte unter 1 weisen einen Vorteil von Axitinib gegenüber der betrachteten Vergleichstherapie aus)

RR = Relatives Risiko einer positiven Tumorantwort (Werte über 1 weisen einen Vorteil gegenüber der betrachteten Vergleichstherapie aus)

IDV = Inzidenzdichteverhältnisse, UE = unerwünschte Ereignisse

Im Detail begründet sich die Beurteilung wie folgt (Abschnitt 4.4.3):

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib* gibt es einen Anhaltspunkt für einen *beträchtlichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur vom G-BA festgelegten *zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus*.

Dieser Zusatznutzen begründet sich vor allem darin, dass die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Betrachtungszeitraum (gemessen durch den Hazard Ratio) durch Axitinib im Vergleich zu Everolimus um mehr als 40 % gesenkt werden kann. Dies wird durch vergleichbare Ergebnisse für das *Gesamtüberleben* gestützt.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin* gibt es einen Hinweis für einen *erheblichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur vom G-BA festgelegten *zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib*.

Der erhebliche Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib besteht in der Verringerung der *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Studienzeitraum von mehr als 50 %. Selbst

wenn dieses Ergebnis in die vom IQWiG vorgeschlagene und zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogene Matrix zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens eingeordnet würde, ohne zu berücksichtigen, dass für Axitinib nur eine einzige Studie im Rahmen der Zulassung vorgelegt werden musste, hätte Axitinib im Hinblick auf den Morbiditätsendpunkt progressionsfreies Überleben einen erheblichen Zusatznutzen.

Die *objektive Ansprechrate* wird durch die Therapie mit Axitinib bei den mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Sorafenib mehr als verdoppelt, was wahrscheinlich mit einer bedeutsamen Senkung der Symptomatik verbunden ist.

Durch die Behandlung mit Axitinib wird das *Gesamtüberleben* gegenüber Sorafenib mit der Behandlung verlängert (statistisch nicht signifikant).

Diese positiven Effekte in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität durch die Behandlung mit Axitinib werden durch eine bessere *Verträglichkeit* unterstützt.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [Zielpopulation]* gibt es einen Hinweis für einen *beträchtlichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur der von Pfizer als *zweckmäßigen Vergleichstherapie* angesehenen Therapie mit *Sorafenib*.

Durch die Behandlung mit Axitinib verringert sich die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Studienzeitraum im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib um etwa 33 %. Die Einordnung des Ergebnisses in die Matrix zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens würde dazu führen, dass Axitinib in der Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen würde und dies bei nur einer einzigen vorliegenden Studie zur Einstufung des Zusatznutzens.

Die Ergebnisse zur *Verträglichkeit* in dieser Population ähneln denen in der Population der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Die Therapieabbrüche und –unterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Axitinib-Gruppe sind signifikant niedriger als in der Sorafenib-Gruppe.

In Bezug auf die *objektive Ansprechrate* und das *Gesamtüberleben* waren die Ergebnisse in der Zielpopulation auch mit denen in der Population der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten vergleichbar. Da die Unterschiede nicht so deutlich sind, ist der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib* gibt es einen Hinweis für einen *beträchtlichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur der von Pfizer als *zweckmäßigen Vergleichstherapie* angesehenen Therapie mit *Sorafenib*.

Die Behandlung mit Axitinib senkt die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Betrachtungszeitraum im Vergleich zu Sorafenib um mehr als 25 %.

Beim *Gesamtüberleben* sind auch - nicht signifikante - Vorteile von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib zu beobachten.

Die *objektive Ansprechrates* war in der Axitinib-Gruppe etwa 1,5-mal so hoch wie in der Sorafenib-Gruppe. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant.

Sowohl die Inzidenzdichteverhältnisse für unerwünschte Ereignisse als auch die *Zeit bis zum Erstauftreten* eines unerwünschten Ereignisses zeigen eine signifikant bessere *Verträglichkeit* für Axitinib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In diesem Dossier wurde der Nutzen von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib und Everolimus dargelegt und die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden mit Methoden der evidenzbasierten Medizin untermauert. Die Vollständigkeit des dargestellten Studienpools wurde durch eine systematische Informationsbeschaffung bestätigt.

Der Nutzen von Axitinib gegenüber den betrachteten Vergleichstherapien wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte belegt und quantifiziert (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussagekraft
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Erheblich	Hinweis
Zielpopulation (vorangegangene Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Beträchtlich	Hinweis
Vorangegangene Erstlinientherapie mit Sunitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Beträchtlich	Hinweis

Durch die AXIS-Studie gibt es nun die erste belegte Therapiesequenz über drei Therapielinien hinweg. Dies gilt insbesondere nach einer Erstlinientherapie mit Sunitinib, dem derzeitigen Versorgungsstandard.

Die AXIS-Studie als bisher einzige reine Zweitlinien-Studie hat gezeigt, dass sich an die Behandlung mit Sunitinib eine Behandlung mit Axitinib anschließen sollte, da Axitinib Sorafenib überlegen ist.

Darüber hinaus ist nun nicht nur eine evidenzbasierte Therapie über 3 Therapielinien hinweg möglich, sondern auch eine Therapie entsprechend des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel über die gesamte Sequenz, d. h. mit Sunitinib in der Erstlinie, Axitinib in der Zweitlinie und Everolimus in der Drittlinie. Insofern wird mit Axitinib eine Lücke in der Therapie des fortgeschrittenen RCC geschlossen. Letztlich bedeutet dies eine höhere therapeutische Sicherheit – aber auch eine Vereinfachung der Therapie und somit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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.

In Modul 4 dieses Dossiers soll der medizinische Nutzen und therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen von Axitinib bewertet werden.

Betrachtete Patientenpopulation

Axitinib ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin zugelassen [3]. Das fortgeschrittene RCC entspricht weitestgehend dem Stadium IV der Union for International Cancer Control Einteilung [4] (UICC, siehe Modul 3, Kapitel 3.2.1).

Die Wirkung einer nachfolgenden Therapie kann grundsätzlich durch die Art der vorausgegangenen Therapie beeinflusst werden, z. B. durch den Einsatz von Präparaten mit ähnlichen Wirkmechanismen. Das Ausmaß der Beeinflussung kann jedoch zwischen den betrachteten Endpunkten schwanken. Fehlen bei einem Studienendpunkt Anhaltspunkte für eine durch die vorangegangene Therapie induzierte Effektmodifikation, so liefern für diesen Endpunkt auch Patienten mit anderen systemischen Vortherapien valide Informationen zum Zusatznutzen von Axitinib für das in der Zulassung beschriebenen Patientenkollektiv.

Zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens wird aus der AXIS-Studie die Gesamtgruppe aller erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC betrachtet, bei denen eine vorangegangene systemische Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin versagt hat.

Desweiteren werden die folgenden beiden Subpopulationen betrachtet:

- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC, welche bereits eine vorangegangene systemische Therapie mit Sunitinib erhalten haben (vorangegangene Therapie mit Sunitinib)
- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC, welche bereits eine vorangegangene systemische Therapie mit Zytokinen erhalten haben (vorangegangene Therapie mit einem Zytokin).

Untersuchte Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Axitinib gemäß den Angaben der SmPC [1].

Die empfohlene Dosis zu Beginn der Therapie ist 5 mg 2x täglich. Die Dosis soll in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit angepasst werden.

Betrachtete Vergleichstherapien

Für das vorliegende Dossier werden folgende Patientenpopulationen inkl. der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien betrachtet [5]:

- Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib:
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: *Everolimus*
- Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: *Sorafenib*

Darüber hinaus werden im vorliegenden Dossier folgende Patientenpopulationen inkl. der von Pfizer als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Therapien betrachtet:

- Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [Zielpopulation]:
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: *Sorafenib*
- Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib [vorangegangene Therapie mit Sunitinib]:
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: *Sorafenib*

Sorafenib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder welche für solch eine Therapie nicht geeignet sind [6].

Laut der Fachinformation von Sorafenib beträgt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2x täglich. Dies entspricht einer empfohlenen Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Everolimus ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC, bei denen es während oder nach einer gegen Vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt [7].

Laut Fachinformation von Everolimus beträgt die empfohlene Dosis 10 mg (1 Tablette à 10 mg oder 2 Tabletten à 5 mg) 1x täglich.

Betrachtete Endpunkte

Gemäß §2 Absatz 3 AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Zur Beurteilung des (Zusatz-)Nutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Objektive Ansprechrates
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Verlauf des FKSI-DRS-Scores während der Behandlungszeit
 - Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS-Score
 - Verlauf des FSKI-15-Scores während der Behandlungszeit
 - Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-15-Score
- Verträglichkeit

Für die Nutzenbewertung wird die Verträglichkeit folgendermaßen operationalisiert:

- Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Inzidenzrate von UEs mit CTCAE Grad ≥ 3
- Inzidenzrate schwerwiegender UEs
- Rate an Patienten mit Therapieabbruch wegen UEs
- Rate an Patienten mit Therapieunterbrechungen wegen UEs.

Desweiteren werden die Inzidenzraten der am häufigsten berichteten UEs (Inzidenz über 20 %) separat dargestellt. Für alle betrachteten Ereignisse zur Verträglichkeit werden zusätzlich die Zeiten bis zum ersten Auftreten betrachtet.

Weitere Details zu den Endpunkten sowie deren Validität und Patientenrelevanz sind im Abschnitt 4.2.5.2 enthalten.

Betrachtete Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden sowohl die AXIS-Studie, eine randomisierte kontrollierte klinische Studie, als auch ein indirekter Vergleich und ein STC herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

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.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich randomisierten klinischen Studien für den Vergleich von Axitinib und Sorafenib wurden folgende in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien von Studien herangezogen.

Tabelle 4-6: Einschlusskriterien zur Identifizierung der Studienlage bezüglich Vergleichsstudien von Axitinib vs. Sorafenib

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I)	Behandlung mit Axitinib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Sorafenib
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien mit jeweils mindestens 1 Studienarm mit Sorafenib und Axitinib
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer

Für einen Nutzenvergleich von Axitinib mit Everolimus bei mit Sunitinib vorbehandelten Patienten liegen keine klinischen Studien vor, in denen die beiden Wirkstoffe direkt miteinander verglichen wurden. Daher wurde eine erweiterte Evaluation der Studienlage zu Everolimus und Sorafenib, welches direkt mit Axitinib verglichen wurde, für die betrachtete Zielpopulation durchgeführt.

Zur Identifizierung relevanter Studien mit Everolimus bzw. Sorafenib wurden die in Tabelle 4-7 bzw. Tabelle 4-8 aufgeführten Kriterien angewandt.

Tabelle 4-7: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Everolimus

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I), Studienregistersuche Everolimus	Behandlung mit Everolimus
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrage • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte vergleichende Studien
Studienphase	II, III, IV
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer
Studienergebnisse	Vorhanden und publiziert

Tabelle 4-8: Einschlusskriterien zur Identifizierung der generellen Studienlage bezüglich für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit Sorafenib

Kategorie	Einschlusskriterien
Patienten (P)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom mit vorangegangener Therapie
Intervention (I), Studienregistersuche Everolimus	Behandlung mit Sorafenib
Kontrollgruppe (C)	Behandlung mit Placebo
Endpunkte (O)	Gemäß der in Kapitel 4.2.1 genannten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrage • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse
Studientyp	Randomisierte kontrollierte vergleichende Studien
Studienphase	II, III, IV
Studiendauer	Keine Einschränkung bezüglich Behandlungs- oder Beobachtungsdauer
Studienergebnisse	Vorhanden und publiziert

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese

Die Literaturrecherche war erforderlich, da für den Nachweis und die Bestimmung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus in der Gruppe der Patienten, die bereits eine vorangegangene Therapie mit Sunitinib erhalten haben, ein indirekter Vergleich herangezogen werden musste. Vor diesem Hintergrund war das Ziel die Identifikation von Publikationen zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit Axitinib, Everolimus und Sorafenib in der Indikation fortgeschrittenes RCC.

Die Recherche wurde für Axitinib am 29.8.2012, für Everolimus am 1.8.2012 und für Sorafenib am 22.8.2012 über die Suchoberfläche DIMDI Smart Search in den Cochrane-Datenbanken, in MEDLINE sowie in EMBASE und in EMBASE Alert durchgeführt. Dabei wurden in den Cochrane-Datenbanken keinerlei Einschränkungen vorgenommen. Allerdings wurde die Suche in MEDLINE auf die Jahre ab 1995 sowie in EMBASE und in EMBASE Alert auf die Jahre ab 1974 bzw. ab 2008 begrenzt. Der Grund dafür war, dass die Erstzulassung von Sorafenib, als erstes der drei Wirkstoffe, erst 2006 in der Europäischen

Union und in den Vereinigten Staaten von Amerika erfolgte. Die detaillierten Suchstrategien, die auf die jeweiligen Datenbanken angepasst wurden, sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage für die in Kapitel 4.2.1 beschriebene Fragestellung wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib in folgenden gängigen Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- clinicalstudyresults.org
- EU Clinical Trials Register
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)

Die Suchstrategien, Zugriffsdaten und Suchergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach Studien mit dem Wirkstoff Axitinib sind in Kapitel 4.3.1.1.3 dargestellt.

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage für den indirekten Vergleich und simulierten Behandlungsvergleiche (siehe Kapitel 4.2.5.6) wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden randomisierten kontrollierten Studien mit

Everolimus und Sorafenib in folgenden gängigen medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- clinicalstudyresults.org
- EU Clinical Trials Register
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)

Die Suchstrategien, Zugriffsdaten und Suchergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche nach für indirekte Vergleiche geeigneten Studien mit Everolimus und Sorafenib sind in Kapitel 4.3.2.1.1.3 dargestellt.

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.

Bibliographische Literaturrecherche:

In zwei Selektionsschritten wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge als relevant oder nicht relevant bewertet:

1. Abstractscreening zur Identifikation potentiell relevanter Publikationen
2. Bewertung der Relevanz anhand der Volltexte der potentiell relevanten Publikationen

Die zur Bewertung der Relevanz verwendeten vorab definierten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben.

Die Beurteilung der Studienrelevanz erfolgte von zwei unabhängigen Personen.

Suche in Studienregistern:

In einem einzigen Selektionsschritt wurden die durch die Recherche identifizierten Registereinträge auf Grundlage der vorhandenen Informationen im Registereintrag bzw. darin hinterlegten Dokumenten als relevant oder nicht relevant bewertet. Die hierfür verwendeten vorab definierten Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die so selektierten Studien beschreiben die aktuelle Studienlage und sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 bzw. 4.3.2.1.1.3 dargestellt. Abschnitt 4.3.1.1.4 bzw. 4.3.2.1.1.4 enthält die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien.

Die Beurteilung der Studienrelevanz erfolgte von zwei unabhängigen Personen.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der hier vorgestellten Studie wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methodik des G-BA analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-G dargelegt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Betrachtete Studie(n) werden anhand ihrer wesentlichen Charakteristika beschrieben. Die Darstellung von Studiendesign und -Methodik erfolgte auf der Grundlage des CONSORT Statements (Anhang 4-F).

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

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

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

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

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der Patientencharakteristika und der im Dossier präsentierten Endpunkte der direkten Vergleiche basiert im Wesentlichen auf den Informationen aus dem klinischen Studienbericht der AXIS-Studie [8, 9] und dem Zulassungsdossier für Axitinib [10]. Wo notwendig, wurden die Ergebnisse mit Zusatzanalysen ergänzt [10].

Darstellung der Patientencharakteristika

Die Beschreibung der Studienpopulation und Patientendisposition erfolgt auf Basis des finalen Studienberichts [8, 9]. Wo notwendig, werden fehlende Informationen durch Angaben im Zulassungsdossier und eigene Berechnungen ergänzt [10]. Neben der Gesamtstudienpopulation werden auch die Ergebnisse zu den Subgruppen der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Die Beschreibung der Studienpopulation umfasst demographische Daten (Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit) und die bei Studienbeginn erhobenen therapierlevanten Faktoren ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikogruppe⁴, Tumorstadium, Zeit seit histopathologischer Erstdiagnose, Zeit seit erstmaliger Diagnose von Metastasen, Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und das beste Ansprechen auf die vorausgegangener Erstlinientherapie.

Für kategoriale Parameter werden Anzahl und Anteil der Patienten in den jeweiligen Kategorien angegeben. Auf eine Darstellung von Häufigkeiten fehlender Angaben wird verzichtet, so dass sich die im Dossier präsentierten Prozentangaben nicht immer zu 100 % aufaddieren.

Für kontinuierliche Parameter werden Mittelwerte und Standardabweichungen präsentiert. Bei der Darstellung von Zeitdauern wird aufgrund der zu erwartenden Schiefe der Stichprobenverteilungen zusätzlich der Median in die Darstellung präsentiert.

⁴ Die verschiedenen Versionen des MSKCC-Scores sind in Modul 3, Kapitel 3.2.1 dargestellt.

Darstellung der betrachteten Endpunkte

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden die wesentlichen Ergebnisse des primären Endpunktes (= progressionsfreies Überleben auf Basis eines verblindeten Bewertungskomitees) des finalen Studienberichtes mit dem Datenstand vom 31.08.2010 dargestellt und diskutiert [8, 9]. Diese Resultate werden durch eine aktualisierte Analyse mit einem Datenstand vom 03.06.2011 ergänzt, welche im Rahmen des Zulassungsverfahrens erstellt und in den Antworten zu den Tag 120-Fragen beschrieben wurde [10].

Die Heterogenität der Behandlungseffekte in den Erstlinientherapien bzw. in den MSKCC-Risikogruppen wird durch die Berechnung der I²-Statistik angegeben und mit Hilfe eines Cochran Q-Tests statistisch überprüft.

Neben der unabhängigen zentralen Bewertung des Tumorstatus wurde auch eine unverblindete Beurteilung durch den Prüfarzt vorgenommen und darauf basierend die Dauer des progressionsfreien Überlebens analysiert. Dieser sekundäre Endpunkt bildet - gerade im Rahmen einer offenen Studie - eher den klinischen Alltag in der Therapie des fortgeschrittenen RCC ab. Auf eine detaillierte Darstellung des progressionsfreien Überlebens basierend auf der unverblindeten Bewertung des Tumorstatus durch den Prüfarzt wird im Dossier jedoch verzichtet, da sich aufgrund der Ähnlichkeit der Ergebnisse zu denen des primären Endpunktes und das durch die unverblindete Erhebung bestehendes erhöhtes Verzerrungspotential kein relevanter Erkenntnisgewinn für die im Dossier zu behandelnde Fragestellung besteht.

Im Rahmen der Zulassung wurde der Nutzen von Axitinib in der Verlängerung der (Lebens-) Zeit ohne Fortschritt der Tumorerkrankung gesehen [3]. Die Verzögerung einer Progression bildet die Verzögerung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten ab und wird daher als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Im Detail begründet sich die Patientenrelevanz folgendermaßen:

Im Rahmen einer Progression des fortgeschrittenen RCC können sowohl neue Metastasen auftreten, als auch bereits bestehende Metastasen progredient werden. Auch kann sich ein nicht resektabler Primärtumor weiter vergrößern. Dies kann mit Symptomen einhergehen und Interventionen notwendig machen, welche den Patienten unmittelbar belasten.

Bei Patienten mit Metastasen oder einem nicht resektablen Primärtumor stellt somit das progressionsfreie Überleben, also die Zeit bis der Progress sich durch belastende Symptome oder die Notwendigkeit belastender Interventionen manifestiert, per se einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar [11].

Im Folgenden sind einige Beispiele genannt, welche Beschwerden und Belastungen bei einem Krankheitsprogress des fortgeschrittenen RCC auftreten können:

Belastung des Patienten durch Metastasen

Die Metastasierung kann beim metastasierten RCC praktisch in allen Organen erfolgen. So finden sich Metastasen auch an außergewöhnlichen Lokalisationen wie Schilddrüse, Skelettmuskeln, Haut, subkutanes Fettgewebe, Brust oder Pankreas [13-17]. Metastasen des RCC finden sich am häufigsten in folgenden Organen [18]:

- Lunge – 45,2 %
- Knochen – 29,5 %
- Lymphknoten – 21,8 %
- Leber – 20,3 %
- Nebenniere – 8,9 %
- Gehirn – 8,1 %
- Retroperitoneum – 6,9 %
- Sonstige Verdauungsorgane – 2,9 %
- Pleura – 2,8 %
- sonstige Harnorgane – 2,1 %
- Mediastinum – 1,4 %
- Niere – 1,4 %
- Dickdarm – 1,3 %
- Dünndarm – 1,1 %
- sonstige Atmungsorgane 0,2 %
- Eierstöcke – 0,2 %

Bei 61 % der Patienten liegen Metastasen in einem Organ und bei 39 % in 2 oder mehr Organen vor.

Im Rahmen eines RCC entstandene oder sich vergrößernde Metastasen (z. B. Gehirn, Knochen, Leber, Lunge, Nebenniere) besitzen ein Risiko verschiedenster den Patienten belastender Komplikationen und können - in Übereinstimmung mit der EAU Leitlinie zum RCC [19] – Operationen oder andere für den Patienten belastende Interventionen, wie z. B. Bestrahlung notwendig machen [12, 19-21]. Diese Interventionen selbst stellen wiederum ein neues Risiko für weitere peri- und postoperative Komplikationen dar [21-23].

Die komplette Resektion von lokalen Metastasen führt zu einer Verbesserung der klinischen Prognose. Bei resektablen Metastasen und einem guten Performance-Status des Patienten sollte deshalb eine Metastasektomie durchgeführt werden [19]. So kann bei Leber- und Lungenmetastasen eine lokale Therapie indiziert sein. Neben der chirurgischen Resektion

stehen dafür lokal ablativ Verfahren zur Verfügung [24]. Zwischen 25 % und 100 % der Lebermetastasen beim fortgeschrittenen RCC werden aufgrund der auftretenden Symptomatik diagnostiziert [25, 26]. Neben einer Erhöhung der Leberwerte kann es z. B. zu abdominellen Schmerzen kommen. Auch wenn dagegen Lungenmetastasen bei der Mehrzahl der Patienten nicht unbedingt mit einer Symptomatik einhergehen müssen, so stellt deren chirurgische Therapie eine unmittelbare Belastung für den Patienten dar. Letzteres gilt natürlich ebenso für die chirurgische Intervention bei Patienten mit Lebermetastasen [25, 26].

Skelettmastasen sind beim RCC häufig. Sie haben eine hohe klinische Relevanz, weil sie mit teilweise sehr starken Schmerzen sowie einer erhöhten Frakturrate verbunden sind. Bei einem beträchtlichen Anteil von Patienten führen sie z. B. bei Auftreten in der Wirbelsäule zur Einengung des Spinalkanals mit neurologischen Folgebeschwerden und Folgeschäden [27, 28]. Viele der Patienten mit Knochenmetastasen erhalten zur Therapie Bestrahlungen oder Medikamente, die zwar die Symptome oder Komplikationen der Knochenmetastasen reduzieren, jedoch selbst wieder eine Belastung für den Patienten z. B. durch Nebenwirkungen oder Therapiesitzungen darstellen.

Pankreasmetastasen treten eher seltener auf, führen aber bei mehr als der Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu Beschwerden [29]. Diese Symptome können sich z. B. in Form von abdominellen Schmerzen, Rückenschmerzen, Pankreasinsuffizienz, Gewichtsverlust, Asthenie oder Pankreatitis äußern [29]. Bei der chirurgischen Entfernung von Pankreasmetastasen (partielle oder totale Pankreatektomie) handelt es sich um eine chirurgisch sehr anspruchsvolle Intervention. Die postoperative Morbidität beträgt bis zu 52 %, die Krankenhausmortalität 2,8 % [29].

Gehirnmetastasen erweisen sich bei bis zu 100 % der Patienten mit fortgeschrittenen RCC als symptomatisch [25, 30, 31]. Die Symptome zeigen sich u.a. in Form von Kopfschmerzen, Krampfanfällen, neurologischen Defiziten und Verhaltensstörungen. Als therapeutische Intervention bei Gehirnmetastasen wird eine lokale chirurgische Therapie bzw. alternativ eine Bestrahlung (stereotaktische Radiotherapie oder Ganzhirnbestrahlung) empfohlen [19, 24, 32], welche wiederum eine Belastung für den Patienten darstellen. Dies trifft insbesondere für die chirurgische Resektion und die Ganzhirnbestrahlung zu.

Belastung des Patienten durch die Angst vor einem Progress

Dass ein Tumorprogress für die betroffenen Patienten eine hohe psychische Belastung darstellen kann, lässt sich anhand des Auftretens von Progredienzangst (fear of progression) untermauern. Diese Angst ist im Gegensatz zu irrationalen Ängsten eine Realangst und wird von den betroffenen Patienten bewusst wahrgenommen [33]. In einer Studie von Herschbach et al. wurden 1721 Krebspatienten in Deutschland mithilfe des QSC-R23-Fragebogens (Questionnaire on Stress in Cancer Patients) zu 23 verschiedenen Punkten befragt [34]. Mit der höchsten Priorität, d.h. dem höchsten Score, wurde die Angst vor dem Progress der Erkrankung bewertet. Für 32,2 % der Patienten stellte sie ein großes oder sehr großes Problem dar.

Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für die Lebensqualität

Die Bedeutung der Progression für den Patienten spiegelt sich z. B. in der AXIS-Studie auch in dem stabilen Verlauf der Lebensqualität während der progressionsfreien Behandlungszeit und dem Abfall bei Eintreten einer Progression wieder (Kapitel 4.3.1.3.3).

Bedeutung des progressionsfreien Überlebens in Relation zum Nebenwirkungsrisiko einer medikamentösen Therapie

Unabhängig von den mit dem Krankheitsprozess verbundenen individuellen Symptomen hat der Krankheitsprogress per se eine hohe Bedeutung für die Patienten. Die Belastung eines Patienten durch eine diagnostizierte Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen RCC wurde aktuell von Swinburn et al. untersucht. Dort wurde gezeigt, dass im Vergleich zu einer stabilen, nicht progredienten Erkrankung, die mit dem höchsten Nutzwert verbunden ist, die Krankheitsprogression beim fortgeschrittenen RCC mit dem niedrigsten Nutzwert, d. h. einer deutlich höheren Belastung des Patienten verbunden ist. Die Belastung durch den Krankheitsprogress übersteigt dabei die Belastung durch typische mit der medikamentösen Tumorthherapie verbundenen Nebenwirkungen einschließlich Grad 3 [35].

Weiter liegt eine aktuelle Untersuchung von Mohamed et al. zur Bedeutung des progressionsfreien Überlebens beim RCC vor: Es wurden Patienten mit RCC, darunter 37 % mit bekannter metastasierter Erkrankung, befragt, wie wichtig ihnen progressionsfreies Überleben in Relation zu dem Risiko des Auftretens bestimmter typischer Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie ist. Dabei wurde das progressionsfreie Überleben von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft, wichtiger als die Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und wichtiger als die Chance, dass bestimmte Nebenwirkungen in schwächerer Ausprägung auftreten [36].

Eine weitere kürzlich publizierte Studie von Wong et al. untersuchte ebenfalls die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens im Verhältnis zum Auftreten bestimmter Toxizitäten bei RCC-Patienten. Dabei wählten die Patienten das progressionsfreie Überleben als das am meisten wertgeschätzte Merkmal eines Arzneimittels beim RCC aus [37].

Bedeutung des progressionsfreien Überlebens als primärer Endpunkt für den klinischen Nachweis des Patientennutzens

Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens wird zusätzlich von behördlicher Seite gestützt. Die Richtlinie CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* Kapitel III.1.3 der European Medicines Agency (EMA) attestiert dem progressionsfreien Überleben Patientenrelevanz, indem sie diesen Endpunkt als einen adäquaten primären Endpunkt für den Nachweis eines klinischen Nutzens akzeptiert [38]. Dies wird im derzeitigen Entwurf der 4. Überarbeitung dieser EMA-Richtlinie nochmal explizit bestätigt und präzisiert. Es wird dort die Aussage getroffen, dass ein verlängertes progressionsfreies Überleben an sich ein Nutzen für den Patienten darstellt [39].

Objektive Ansprechrate

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate werden die wesentlichen Ergebnisse des finalen Studienberichtes mit dem Datenstand vom 31.08.2010 dargestellt und diskutiert [8]. Die Heterogenität der Behandlungseffekte in den Erstlinientherapien wird durch die Berechnung der I^2 -Statistik angegeben und mit Hilfe eines Cochranes Q-Tests statistisch überprüft.

Einfluss der Tumorgroße und der objektiven Ansprechrate auf die Symptomatik

Neben Hinweisen bezüglich der prognostischen Bedeutung des Ansprechens einer systemischen Tumorthherapie bzw. der Tumorschrumpfung scheint die Größe des Tumors bzw. das Ausmaß einer Tumorschrumpfung zudem einen Einfluss auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu haben:

Beim fortgeschrittenen RCC ist, wie in der Studie von Lee et al. gezeigt wurde, ein größerer Tumor mit dem Auftreten von Symptomen assoziiert, d. h. ein größerer Tumor führt zu mehr Symptomen [40]. Ähnliche Ergebnisse zeigten die Arbeiten von Dahmann et al. und Schips et al [41, 42].

Welchen Einfluss eine Tumorschrumpfung bei Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC durch eine Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, zu denen auch Axitinib gehört, auf die Lebensqualität hat, wurde von Miyake et al. in zwei prospektiven Studien untersucht.

Die erste Studie betrachtete 85 konsekutive Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, welche Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Zytokinen erhielten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des SF-36-Fragebogens erhoben. Patienten mit einer Tumorschrumpfung, definiert als objektives Ansprechen nach RECIST, hatten einen signifikant besseren Score in 3 der 8 Skalen (körperliche Schmerzen, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) im Vergleich zu den Patienten ohne Tumorschrumpfung [43].

Die zweite Studie untersuchte 90 Patienten mit einem fortgeschrittenen RCC, welche mindestens 3 Monate mit Sunitinib therapiert wurden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls anhand des SF-36-Fragebogens erhoben. Nach 3 Monaten Therapie zeigten sich in allen 8 Skalen ein besserer Score bei Patienten mit Tumorschrumpfung, definiert als objektives Ansprechen nach RECIST, als bei Patienten ohne Tumorschrumpfung. Bei 2 Skalen erwies sich der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen als statistisch signifikant (emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) [44].

In einer weiteren prospektiven Studie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor zeigten Cella et al., dass ein suffizientes Ansprechen auf die Therapie die im Verlauf der Erkrankung eintretende Abnahme der Lebensqualität verhindern bzw. verzögern kann. Ein objektives Ansprechen (partiell oder Komplettermission) unter der Therapie war dabei im Vergleich zu einer stabilen Erkrankung (*stable disease*) mit einem besseren Lebensqualitäts-Score assoziiert [45].

Dass eine Verkleinerung eines Tumors beim fortgeschrittenen RCC direkt zu weniger Symptomen führen kann, wurde von Staehler exemplarisch an einem Fallbericht gezeigt [46]:

Ein R0-reseziertes RCC pT3a rezidierte auf der ipsilateralen Niere. Es fanden sich zusätzliche Lebermetastasen, die zu einem starken Leberkapselschmerz führten. Eine zielgerichtete Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib erreichte eine partielle Remission inklusive einer deutlichen Rückbildung der Lebermetastasen. Durch die Reduktion der Tumorlast hatten sich nachfolgend die tumorbedingten Beschwerden, insbesondere die Schmerzen wie auch das Allgemeinbefinden, der Patientin deutlich gebessert.

Eine Komplettremission (bzw. *no evidence of disease*) kann nach zielgerichteter Therapie und/oder vollständiger Metastasektomie bzw. Nephrektomie zu einer mehrjährigen Tumorfreiheit und damit auch zu einer Freiheit von Tumorsymptomen führen. Diese Tumorfreiheit konnte in einer Fallserie von Johannsen et al. gezeigt werden [47]. Dort wurden Patienten mit zielgerichteten Therapien und Tumornephrektomie und/oder Metastasektomie – untersucht, deren Therapie nach der Komplettremission zeitweise oder dauerhaft abgesetzt worden war. Bis zum Dokumentationsende der Fallserie konnte eine Erkrankungsfreiheit von maximal 31 Monaten erreicht werden.

Eine weitere Fallserie französischer Autoren bestätigte, dass bei Eintreten eines kompletten Ansprechens - ggf. unterstützt durch eine chirurgische Resektion von Residualtumorgewebe - ein therapiefreies Intervall von bis zu 32 Monaten erreicht werden kann (Median: 7,9 Monate) [48].

Einfluss der objektiven Ansprechrates auf die Prognose

Die Bedeutung der Tumorlast und des Ansprechens auf die Therapie wurden erst in letzter Zeit beim fortgeschrittenen RCC intensiver studiert. So wurde kürzlich gezeigt, dass eine größere Tumorlast eine prognostische Bedeutung hat.

Escudier et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Einfluss der Tumorlast (Summe der längsten unidimensionalen Durchmesser aller Zielläsionen beurteilt nach RECIST-Kriterien) auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten aus 2 Zweitlinienstudien nach vorangegangener Zytokintherapie (n=124). Patienten mit einer höheren Tumorlast zu Beginn der Studie hatten ein schlechteres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Darüber hinaus wiesen sie einen ungünstigeren MSKCC-Score sowie ECOG-Leistungsstatus auf [49].

In einer retrospektiven Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Sunitinib-Therapie (n=69, 73% systemische Vortherapie) untersuchten Basappa et al. den Einfluss der Tumorlast auf den klinischen Therapieerfolg. Eine größere maximale Tumorschrumpfung unter Sunitinib-Therapie war signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Weiterhin waren die Gesamttumorlast und die Anzahl der Metastasen (≤ 12 vs. > 12 ; $p < 0,001$) bei Progress signifikante Prädiktoren für das Überleben nach dem Progress. Allerdings fanden

Basappa et al. keinen Zusammenhang zwischen der Tumorlast zu Studienbeginn und Gesamtüberleben [50].

In einer retrospektiven Studie von Krajewski et al. wurden in 2 Studienzentren 70 konsekutive Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die in der Erstlinie mit zielgerichteten Substanzen (Sunitinib, Sorafenib oder Bevacizumab) behandelt wurden. Ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben zeigte sich bei jenen Patienten, deren Tumor um mindestens 10% geschrumpft war (Gesamtüberleben von 32,5 vs. 15,8 Monaten; $p=0,002$) [51].

Eine weitere retrospektive Studie von Abel et al., welche 75 ausschließlich mit Sunitinib behandelte Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersuchte, fand ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem anhand der Tumorschrumpfung ($\geq 10\%$ vs. $>10\%$) gemessenen Therapieansprechens und dem Gesamtüberleben [52].

Grünwald et al. untersuchten retrospektiv anhand der Daten von 83 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Erstlinientherapie (mit Sunitinib, Sorafenib oder Axitinib) in 2 deutschen Studienzentren, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Gesamtüberleben gibt. Das Ansprechen, gemessen an der Tumorschrumpfung ($\geq 10\%$ innerhalb von 12 Wochen), erwies sich dabei in uni- und multivariaten Analysen als ein unabhängiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben [53].

Dieselbe Autorengruppe konnte in einer retrospektiven Analyse von 119 Patienten die objektive Ansprechrate als einen unabhängigen prognostischen Marker für das Gesamtüberleben identifizieren [54].

Eine weitere retrospektive Analyse untersuchte speziell den Einfluss des Ansprechens unter Sunitinib auf die Prognose. Molina et al. betrachten hierzu aggregierte Daten von 6 Phase-II/III-Studien mit insgesamt 1.059 Patienten, von denen drei Viertel in der Erstlinie, die übrigen in der Zweitlinie behandelt worden waren. Nach den RECIST-Kriterien sprachen insgesamt 398 Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission auf die Sunitinib-Therapie an. Diese Responder erreichten gegenüber den Non-Respondern ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (40,1 vs. 14,5 Monate; $p<0,001$) [55].

Bei erfolgreicher Resektion singulärer oder einer begrenzten Zahl von Organ-, insbesondere Lungenmetastasen, wird ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem RCC beobachtet [56]. Dabei konnte die Größe der Metastasen als einer der wichtigsten Faktoren identifiziert werden, die unabhängig mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind. Durch Reduktion der Metastasenlast bei objektivem Therapieansprechen kann eine Verbesserung der Resektabilität von Metastasen mit Einfluss auf die Lebensqualität und das Gesamtüberleben erwartet werden [57].

Zusammenfassung und Patientenrelevanz der objektiven Ansprechrate

Eine Tumorschrumpfung bzw. ein Ansprechen sind bei einer Therapie des fortgeschrittenen RCC erstrebenswert, da es direkte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem

Ansprechen und der Lebensqualität gibt. Ein objektives Ansprechen geht demnach mit einer mildereren Symptomatik bzw. einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Insbesondere Patienten mit einer höheren Tumorlast und/oder Symptomen aufgrund der Tumorlast können von einem guten Ansprechen, also einer wesentlichen Reduktion der Tumorgröße, maßgeblich profitieren. Zudem deuten neuere Untersuchungen auf eine positive Korrelation zwischen einem Ansprechen und Gesamtüberleben hin.

Ein Ansprechen, d. h. eine Reduktion der Tumorgröße, wird somit als ein wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung angesehen. Im Konsensus der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgt deshalb die Einstufung der „Therapie der ersten Wahl“ auch aufgrund der hohen Ansprechraten [58].

Escudier et al. führen ebenfalls aus, dass die Tumorlast bedeutend für die Therapieauswahl ist. Falls eine Tumorschrumpfung indiziert ist – z. B. bei Patienten mit Symptomen aufgrund der Tumorlast – dann sollte eine Substanz mit hoher Ansprechraten – wie sie durch die gezielte VEGF-Hemmung erreicht werden kann - ausgewählt werden, da sie nach bisherigem Kenntnisstand effektiver bei der Reduktion der Tumorgröße ist als die verfügbaren mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Everolimus [59].

Gesamtüberleben

Die Darstellung des Gesamtüberlebens beruht auf der aktualisierten Auswertung mit dem Datenstand vom 01.11.2011, welche im Rahmen der Zulassungsverfahren in Europa und den USA erstellt wurde und in den Antworten zu den Tag 120-Fragen des europäischen Zulassungsverfahrens beschrieben wurde [10].

Die Heterogenität der Behandlungseffekte in den Erstlinientherapien wird durch die Berechnung der I^2 -Statistik angegeben und mit Hilfe eines Cochran Q-Tests statistisch überprüft.

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten Endpunkten und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant.

Obwohl ein verlängertes Gesamtüberleben ein wichtiges Ziel einer Krebstherapie ist und damit das Gesamtüberleben als Maß des klinischen Nutzens häufig als „Goldstandard“ betrachtet wird, müssen bei der Betrachtung und Interpretation des Gesamtüberlebens folgende Überlegungen berücksichtigt werden:

Je länger die Patienten nach Eintritt des Progresses überleben, desto schwieriger wird es, einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben nachzuweisen. Der Grund hierfür liegt in der Variabilität der medizinischen Versorgung in der Phase nach Eintritt des Progresses, die das Gesamtüberleben beeinflusst [60].

Wenn Patienten in klinischen Studien einen Tumorprogress erleiden, entscheiden sich die Behandler in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten für verschiedene

Optionen der Weiterbehandlung. Entweder erhalten die Patienten weitere medikamentöse oder nichtmedikamentöse (z. B. Bestrahlungen) Tumortherapien oder die Patienten werden in eine weitere Studie eingeschlossen. Genauso kann es aber auch sein, dass Patienten gar keine Tumortherapie mehr erhalten, also nur supportive Maßnahmen ergriffen werden, die nicht auf den Tumor selbst wirken.

Aufgrund dieser Variabilität bei den individuellen Behandlungsstrategien nach einem Progress kann ein Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen zwei Studienbehandlungen (wie z. B. in der AXIS-Studie) keinen Unterschied mehr erkennen lassen, welcher eindeutig auf eine der beiden Studienbehandlungen zurückgeführt werden kann.

Broglio und Berry haben in einer Simulationsstudie die Beziehung zwischen Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben in onkologischen Studien untersucht mit folgenden Ergebnissen [60]:

- Die Vorteile beim Gesamtüberleben beruhen hauptsächlich auf Vorteilen beim progressionsfreien Überleben,
- Die Wahrscheinlichkeit, einen Vorteil im Gesamtüberleben zu zeigen, nimmt mit ansteigender Dauer des Überlebens nach einem Progress ab,
- Die Patientenzahl, die man benötigt, um einen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen zwei wirksamen Therapien zu demonstrieren, erhöht sich mit ansteigender Dauer des Überlebens nach Progress massiv (und damit auch die Dauer von Zulassungsstudien und somit die Zeit, bis eine Therapie den Patienten frei zur Verfügung stehen kann).

Die Autoren schlussfolgern [60], dass es schwierig ist einen Unterschied im Gesamtüberleben nachzuweisen, wenn das Überleben nach einem Progress (z. B. > 12 Monate) vergleichsweise lang ist (wie z. B. in der AXIS-Studie).

Diese Überlegungen werden seitens der Behörden anerkannt. So stellt die European Medicines Agency in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass es Situationen geben kann, wo weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das Gesamtüberleben die Feststellung von relevanten Effekten auf das Gesamtüberleben entscheidend behindern können [38].

Als Konsequenz ist das Gesamtüberleben zwar patientenrelevant, jedoch nur bedingt für eine Beurteilung eines patientenrelevanten Zusatznutzens geeignet.

Dies gilt insbesondere auch für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC, in welcher nach einer Erst- und Zweitlinientherapie in der Regel weitere systemische Therapien erfolgen und so mögliche Wirkstoffeffekte einer dieser Therapien "verwässern".

In einer schwedischen populationsbasierten Studie konnte für das fortgeschrittene RCC gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben der Patienten seit der Einführung der

zielgerichteten Therapien (z. B. Sunitinib) um knapp ein Viertel verlängert hat [61], [62]. Durch diese neuen Therapeutika bestehen heute mehr Möglichkeiten einer sequentiellen Therapie. Für neuere Studien wie z. B. die AXIS-Studie, welche nur Patienten innerhalb einer Zweitlinientherapie einschließt, bedeutet dies, dass die Dauer des Gesamtüberlebens immer auch von den nachfolgenden Therapien abhängt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15 Fragebogens erhoben. Dieser validierte Fragebogen wurde mit Hilfe von Onkologen und Patienten als ein eigenständiges Instrument zur Erhebung von Krankheitssymptomen und Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs entwickelt. Er besteht aus 15 Fragen. Diese beinhalten insbesondere 9 Fragen (FKSI-DRS) zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs als da wären Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber.

Für jede Frage kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen: *überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr*. Beim FKSI-15-Score bzw. beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.

Neben der Darstellung des Verlaufes der FKSI-15-Score und FKSI-DRS-Score wird zusätzlich die Zeit bis zur Verschlechterung in der Lebensqualität dargestellt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität lag hierbei dann vor, wenn der entsprechende FKSI-Score im Vergleich zum dem Wert bei Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied abfällt. Für den FKSI-DRS ist dies ein Abfall um mindestens 2 Punkte [63]; für den FKSI-15 ein Abfall um mindestens 5 Punkte [64].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird auf der Grundlage der wesentlichen Ergebnisse des finalen Studienberichtes mit dem Datenstand vom 31.08.2010 dargestellt und diskutiert [8].

Auf eine Darstellung der Resultate des ebenfalls erhobenen EQ-5D Index (EURO-QoL EQ-5D self report questionnaire) wird aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse mit denen des FKSI-15 Fragebogens verzichtet [8].

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Studienbehandlung - operationalisiert durch die Betrachtung von Inzidenzen unerwünschter Ereignisse und Zeiten bis zum Erstauftreten eines Ereignisses - sind patientenrelevante Endpunkte im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

Die Darstellung der Verträglichkeit der AXIS-Studie beruht auf den Verträglichkeitsanalysen der Ergebnisse der Endauswertung mit dem Datenstand vom 31.08.2010. Herangezogen wurden sowohl Tabellen aus dem Studienbericht [8], den Verträglichkeitsanalysen des Zulassungsdossiers [65] sowie eigens für das Dossier durchgeführte Analysen [10].

Zum Vergleich unerwünschter Ereignisse von Axitinib und Sorafenib werden Inzidenzdichtenverhältnisse berechnet. Konfidenzintervalle und p-Werte für den relativen Behandlungseffekt von Axitinib werden im Rahmen einer Poisson-Regression bestimmt. Dieser Ansatz wurde zur Korrektur der in der Studie aufgetretenen Inbalancen der Beobachtungszeiträume für UEs gewählt. Weitere Details zur Berechnung und Begründung zu diesem Vorgehen sind in 4.3.1.3.5 enthalten.

Für das vorliegende Dossier wurden diese Ergebnisse ergänzt durch eine nach vorangegangener Erstlinientherapie stratifizierte Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten der jeweils betrachteten Ereignisses. Dies ergänzt und unterstützt die Analysen der Inzidenzdichtenverhältnisse.

Die Heterogenität der Behandlungseffekte in den Erstlinientherapien wird durch eine eigene Berechnung der I²-Statistik angegeben und mit Hilfe eines Cochran Q-Tests statistisch überprüft. Dem zugrundegelegt wurde eine nachträglich durchgeführte, nach vorausgegangener Erstlinientherapie stratifizierte, deskriptive Analyse der Behandlungszeiten. Als ergänzende Informationen werden weiterhin jeweils die Inzidenzen der für die Nutzenbewertung betrachteten UEs präsentiert, für welche vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang zur Studienbehandlung vermutet wurde (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAWs). Diese Ergebnisse werden insbesondere aufgrund ihres Verzerrungspotentials nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In

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

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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine randomisierte klinische Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens betrachtet werden kann (Abschnitt 4.2.2), entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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.

Da nur eine randomisierte klinische Studie zur Nutzenbewertung betrachtet werden kann (Abschnitt 4.2.2), entfällt eine Durchführung von Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Zur Nutzenbewertung von Axitinib konnte nur eine Studie herangezogen werden. Studienübergreifende Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen sind deshalb nicht möglich.

Die Fallzahl der AXIS-Studie war zudem nicht für eine Untersuchung auf potentielle Effektmodifikatoren durch Subgruppenanalysen ausgelegt.

Nachdem die für die Nutzenbewertung zu betrachtende Zielpopulation der mit Zytokinen bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten eine Teilmenge der Gesamtstudienpopulation darstellen, werden - wo möglich - Subgruppenanalysen zu den Erstlinientherapiestrata im Rahmen der Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte dargestellt und diskutiert.

Als ergänzende Informationen werden für die Endpunkte progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zudem die Subgruppenanalysen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) und Geschlecht in Abschnitt 4.3.1.3.5 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹². Insgesamt ist es notwendig,

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

die zugrundeliegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

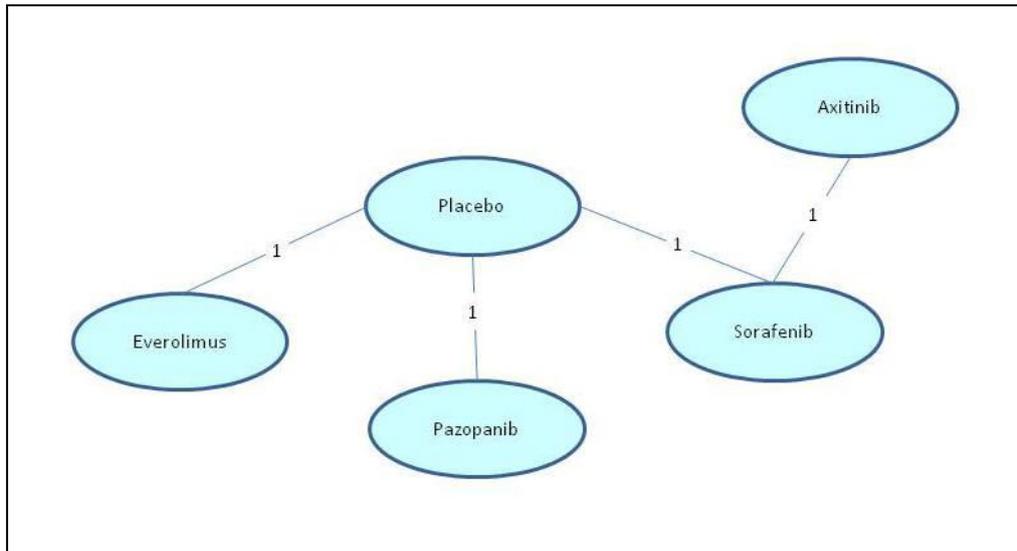
Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *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.*

Neben der Durchführung von klinischen Studien wurden von Pfizer auch substanzübergreifende vergleichende Analysen zur klinischen Wirksamkeit moderner Erst- und Zweitlinientherapien des fortgeschrittenen RCC durchgeführt [66, 67]. Dies beinhaltet insbesondere auch die Substanzen Axitinib und Everolimus, deren Vergleich für das vorliegende Dossier relevant ist.

Nach einer systematischen Literaturrecherche ergab sich das in Abbildung 1 dargestellte Netzwerk zur Durchführung von indirekten Vergleichen für die Substanzen, welche nicht im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie direkt miteinander verglichen werden konnten.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



(nach Figure 2 [66])

Abbildung 1: Netzwerkdiagramm für vergleichende Studien mit Informationen zum progressionsfreien Überlebens

Die Wirksamkeit wurde dabei anhand von Hazard Ratios für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben beurteilt. Auch für weitere Parameter zur Lebensqualität und Verträglichkeit waren indirekte Vergleiche angestrebt. Dies war jedoch nicht möglich, da für diese Parameter keine verwendbaren aggregierte Daten für die Vergleichsstudien identifiziert wurden.

Für die indirekten Vergleiche wurden die Bucher-Methode mit festen Effekten und ein Bayesianischer Ansatz angewandt [68, 69]. Grundvoraussetzung für die Anwendung dieser Methoden ist eine ausreichende Ähnlichkeit der verwendeten Studiendaten in Bezug auf Studiendesign, Studienpopulation, Erhebung der Endpunkte und wichtigen Effektmodifikatoren.

Als Ergebnis dieser Untersuchung wurde eine äußerst schwierige Studienlage für die Durchführung von indirekten Vergleichen für Zweitlinientherapien nach Sunitinib festgestellt. Hauptgründe hierfür waren die geringe Anzahl an Studien mit einer konsistenten Berichterstattung von Zweitlinientherapien und die Heterogenität der berichteten Erstlinientherapien zwischen den einzelnen Studien. Hinzu kamen Probleme aufgrund von berichtetem Crossover zwischen den Studienarmen und wenig aussagekräftige Überlebensdaten aufgrund von zu geringen Sterbefällen. Insbesondere ein indirekter Vergleich von Axitinib und Everolimus als Zweitlinientherapie für mit Sunitinib vorbehandelte Patienten war nicht durchführbar.

Im Rahmen der für dieses Dossier durchgeführten bibliographischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurde nun erneut nach potentiell für einen indirekten Vergleich

geeigneten Studien gesucht (siehe Abschnitte 4.2.3). Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche sind in Kapitel 4.3.2.1.1 dargestellt.

Kapitel 4.3.2.1.2 enthält eine Beschreibung der potentiell für einen indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien. Die aktuell recherchierte Datenlage entspricht im Ergebnis der aus der bereits früher durchgeführten Untersuchung [66]. Als Konsequenz wird in Kapitel 4.3.2.1.3 begründet, warum eine Durchführung von indirekten Vergleichen nach Bucher bzw. mit Bayes'schen Ansätzen nicht valide sind.

Simulierte Therapievergleiche (STC)

Simulierte Therapievergleiche sind eine neue Methode, um Vergleiche zwischen zwei Behandlungsalternativen – Behandlung A und Behandlung B - durchzuführen. Im Gegensatz zu gemischten Therapievergleichen („mixed treatment comparisons“) und anderen herkömmliche Methoden für indirekte Therapievergleiche, welche einen Mittelwertsschätzer für den Unterschied über alle Studien angeben, beantworten STCs eine etwas spezifischer Frage [70]:

Welchen Unterschied können wir erwarten, wenn A und B innerhalb einer klinischen Studie verglichen worden wären?

STCs basieren auf individuellen Patientendaten mit Behandlung A aus einer Index-Studie und aggregierten Studiendaten zur Behandlung B (z. B. aus Publikationen). Die herangezogenen Studien müssen grundsätzlich ähnlich im Studiendesign (in Bezug auf Studienpopulation, Erhebungsmethoden, etc.) sein. Sie müssen jedoch kein absolut identisches Studiendesign besitzen. Es genügt, wenn Ähnlichkeiten im Studiendesign eine Übertragung der Studienergebnisse der einen auf die andere Studie für gerechtfertigt erscheinen lässt. Für unterschiedliche Verteilungen von Effektmodifikatoren in den betrachteten Studien können im Rahmen von STCs adjustiert werden.

Als Alternative zu den oben beschriebenen Methoden für einen indirekten Vergleich von Axitinib und Everolimus wurden von Pfizer STCs für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben durchgeführt [67]. Herangezogen wurden hierfür die AXIS-Studie als Index-Studie und die Publikationen zur RECORD-1-Studie.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in Kapitel 4.3.2.3 dargestellt.

Der erste Schritt der STC besteht in der Bestimmung einer prädiktiven Gleichung für jeden Endpunkt auf der Basis des Axitinib-Arms der AXIS-Studie. Diese Gleichung basiert auf den wesentlichsten Prädiktoren für das Eintreten einer Progression bzw. Tod. Die folgenden Verteilungen werden dieser Überlebensdauer-Gleichung zu Grund gelegt: Lognormal, Weibull und Loglogistisch. Die Eignung der Verteilungen wurde anhand der beobachteten und modellierten Kurven sowohl grafisch als auch anhand des Akaikes Informationskriteriums überprüft.

Auf der Grundlage der klinischen Erfahrung und unter Berücksichtigung der Studiendaten wurden Geschlecht, Alter, Dauer der vorangegangenen Sunitinib Behandlung, MSKCC-Risikogruppe (Version 2004), ECOG-Leistungsstatus und Vorbehandlung mit Nephrektomie, Radiotherapie oder Zytokine als potentielle prädiktive Faktoren identifiziert.

Mit Hilfe univariater Regressionsanalysen wurden die oben beschriebenen Parameter auf ihre prädiktive Funktion für den betrachteten Endpunkt untersucht. Parameter mit einem signifikanten Effekt (p -Wert $< 10\%$) wurden in ein multiples Modell aufgenommen. Dieses multiple Regressionsmodell wurde manuell angepasst, bis nur noch signifikante prädiktive Faktoren (p -Wert $< 10\%$) im finalen Modell verblieben. Die Validität der resultierenden finalen Gleichungen wurden anhand des aktuellen klinischen Wissenstands und Ihrer Fähigkeit, die Studienergebnisse zu reproduzieren, überprüft.

Die so bestimmten Gleichungen bildeten die Grundlage für die Simulation eines in der AXIS-Studie fehlenden Everolimus-Arms. Zur Kalibrierung der Gleichung für den zu erzeugenden Everolimus-Arm wurde ein Adjustierungskoeffizient aus der in der AXIS-Studie beobachteten Überlebenskurve, der Patientencharakteristika des Everolimus-Arms der RECORD-1-Studie und der entsprechenden medianen progressionsfreien Überlebenszeit bzw. Gesamtüberlebenszeit des betrachteten Endpunktes bestimmt.

Dieser Adjustierungskoeffizient wurde anschließend in der aus den AXIS-Studiendaten gebildeten prädiktiven Gleichung ergänzt. Mit dieser Kalibrierung wurde schließlich eine Überlebenszeitkurve eines Everolimus-Arms simuliert, welche wiederum mit einer ebenfalls simulierten Überlebenszeitkurve des Axitinib-Arms (ohne Adjustierungskoeffizient) verglichen werden kann.

Als Ergebnis dieser Simulationen werden für beide Verteilungsannahmen (Lognormal- und Weibullverteilung) jeweils die medianen Überlebenszeiten (progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben) aus der simulierten Studie dargestellt. Unter Verwendung einer Weibull-Verteilung ist auch die Berechnung eines Hazard-Ratios für den Vergleich von Axitinib zu Everolimus möglich und wird entsprechend dargestellt.

Für mehr Details zu der angewandten Methodik sei auf den STC-Bericht verwiesen [67].

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

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **Sorafenib** für folgende Patientenpopulationen beschrieben:

- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [Zielpopulation]
- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin
- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Erstlinientherapie mit Sunitinib.

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend),

Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
A4061032 (AXIS)	ja	Laufend (Rekrutierung abgeschlossen)	Variabel	Axitinib Sorafenib
A4061051	Nein	Laufend	Variabel	Axitinib Sorafenib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-9 enthält alle von Pfizer durchgeführten und laufenden randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Axitinib im beschriebenen Anwendungsgebiet. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 03.08.2012 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A4061051	Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Axitinib in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten RCC. Laufende Studie; es liegen weder Zwischenergebnisse noch ein Studienbericht vor.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Für die Patientenpopulation, die mit Sunitinib vorbehandelt sind, muss ein indirekter Vergleich für den Nachweis des Zusatznutzens und dessen Ausmaßes mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus durchgeführt werden. Daher wurde eine Literaturrecherche zu Axitinib zur Identifikation geeigneter Studien (siehe Anhang 4-A) durchgeführt. Die Auswahl erfolgte für Axitinib nach folgenden Ein-/Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-11: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Axitinib

E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Erstlinientherapie	A1
E2	Vorbehandlung mit Sunitinib	A2
E3	Intervention: Axitinib (Inlyta / AG013736)	A3
E4	Kontrolle: Sorafenib, Everolimus oder Placebo	A4
E5	Erste-Hand-Daten aus randomisierter, kontrollierter Studie; keine Reviews	A5
E6	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrare • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse 	A6

232 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach diesen Kriterien zunächst anhand des Abstracts beurteilt, potentiell relevante Publikationen anschließend im Volltext beschafft und evaluiert.

Nachfolgendes Flussdiagramm (Abbildung 2) illustriert den Verlauf der Recherche.

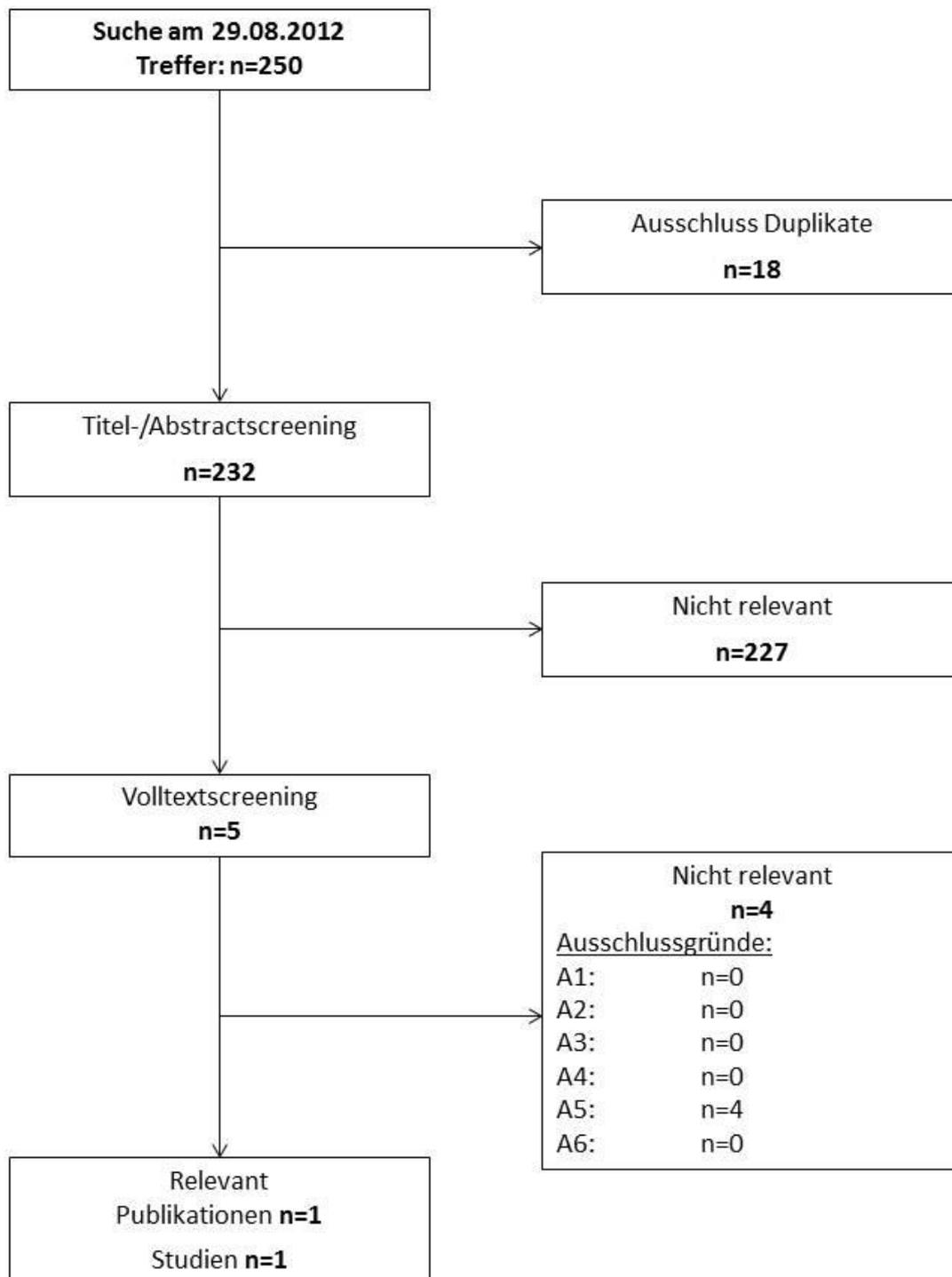


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Axitinib für indirekte Vergleiche

Es konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie (AXIS) identifiziert werden, in der Axitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wird. Da randomisierte, kontrollierte Studien den höchsten Standard medizinisch-statistischer Evidenz liefern, wurde auf eine weiterführende Suche nach Studien geringerer Aussagekraft verzichtet.

Die Ergebnisse der Literaturrecherchen zu Everolimus und Sorafenib sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
AXIS	clinicaltrials.gov (NCT00678392) [71], International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [72] EU Clinical Trials Register [73]	Ja	Ja
A4061051	clinicaltrials.gov (NCT00920816) [74], International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [75] EU Clinical Trials Register [76]	Ja	Ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zu-treffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AXIS	Ja	Ja	Nein	Pfizer 2011 [8]	clinicaltrials.gov (NCT00678392) [71], International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [72] EU Clinical Trials Register [73]	Ja [77]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AXIS	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie mit entweder Sunitinib, Bevacizumab (+ Interferon alpha), Temsirolimus oder Zytokinen	Axitinib (n= 361) Sorafenib (n= 362)	<u>Screening:</u> Maximal 28 Tage <u>Behandlung:</u> Bis zum ersten Eintreten eines Progresses, des Todes, einer unzumutbaren Toxizität oder auf Patientenwunsch <u>Nachbeobachtung:</u> 28 Tage nach Behandlungsende <u>Nachbeobachtung Überleben und Folgetherapien:</u> Mindestens 3 Jahre nach Behandlungsbeginn (Randomisierung) oder bis zum Tod	<u>Länder:</u> Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Slowakische Republik, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA <u>Zeitraum:</u> Laufende Studie Rekrutierung abgeschlossen, Rekrutierung September 2008 - Juli 2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS; <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, ORR, Lebensqualität (FKSI, EQ-5D) , Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib	Sorafenib	Begleitmedikation-, therapie	Folgetherapie und Nachbeobachtung
AXIS	<u>Startdosis:</u> Axitinib 5 mg bid <u>Dosiserhöhungen</u> bei guter <u>Verträglichkeit</u> möglich auf: 2x täglich 7 mg oder 2x täglich 10 mg <u>Dosisreduktionen</u> bei definierten <u>Kriterien:</u> 2x täglich 3 mg oder 2x täglich 1 mg oder Therapiepause/- abbruch	<u>Startdosis:</u> Sorafenib 400 mg bid <u>Dosisreduktionen bei</u> <u>Verdacht auf</u> <u>unerwünschte</u> <u>Arzneimittel-</u> <u>wirkungen:</u> 1x täglich 400 mg oder 400 mg jeden 2. Tag oder Therapiepause/- abbruch	Keine andere Chemotherapie Keine andere experimentelle Krebstherapie Palliative Radiotherapie ist nur zur Schmerzkontrolle und nur an Knochen- lokalisationen gestattet, die bei Studienbeginn bereits von Metastasen befallen waren.	Nach Abschluss der Studientherapie wurden keine weiteren Vorgaben bzgl. der Folgetherapie gemacht. Die Folgetherapie wird jedoch im Rahmen der 3-jährigen Nachbeobachtungzeit dokumentiert.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit
		Mittelwert (SD)	w / m N (%)	Weiß / Nicht-weiß N (%)
AXIS				
Axitinib	361	59,7 (10,5)	96 (26,6) / 265 (73,4)	278 (77,0) / 83 (23,0)
Sorafenib	362	60,0 (10,1)	104 (28,7) / 258 (71,3)	269 (74,3) / 93 (25,7)
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin				
Axitinib	126	58,9 (10,9)	31 (24,6) / 95 (75,4)	82 (65,1) / 44 (34,9)
Sorafenib	125	60,4 (9,5)	38 (30,4) / 87 (69,6)	81 (64,8) / 44 (35,2)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib				
Axitinib	192	59,7 (10,9)	49 (25,5) / 143 (74,5)	157 (81,8) / 35 (18,2)
Sorafenib	195	59,5 (10,7)	54 (27,7) / 141 (72,3)	153 (78,5) / 42 (21,5)
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab				
Axitinib	31	60,8 (6,8)	21 (67,7) / 10 (32,3)	29 (93,5) / 2 (6,5)
Sorafenib	29	60,3 (10,2)	19 (65,5) / 10 (34,5)	25 (86,2) / 4 (13,8)
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus				
Axitinib	12	65,1 (7,9)	6 (50,0) / 6 (50,0)	10 (83,3) / 2 (16,7)
Sorafenib	13	62,0 (6,5)	11 (84,6) / 2 (15,4)	10 (76,9) / 3 (23,1)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (ECOG-Leistungsstatus, MSKCC-Risikogruppe) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	ECOG- Leistungsstatus 0 / 1 N (%)	MSKCC-Risikogruppe*	MSKCC-Risikogruppe**
			Version 1999 Günstig / intermediär / schlecht N (%)	Version 2004 Günstig / intermediär / schlecht N (%)
AXIS				
Axitinib	361	195 (54,0) / 162 (44,9)	144 (39,9) / 194 (53,7) / 8 (2,2)	100 (27,7) / 134 (37,1) / 118 (32,7)
Sorafenib	362	200 (55,2) / 160 (44,2)	143 (39,5) / 195 (53,9) / 8 (2,2)	101 (27,9) / 130 (35,9) / 120 (33,1)
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin***				
Axitinib	126	75 (59,5) / 51 (40,5)	72 (57,1) / 50 (39,7) / 2 (1,6)	52 (41,3) / 38 (30,2) / 35 (27,8)
Sorafenib	125	74 (59,2) / 51 (40,8)	61 (48,8) / 54 (43,2) / 1 (0,8)	50 (40,0) / 37 (29,6) / 31 (24,8)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib***				
Axitinib	192	98 (51,0) / 90 (46,9)	58 (30,2) / 120 (62,5) / 4 (2,1)	39 (20,1) / 81 (41,8) / 67 (34,5)
Sorafenib	195	104 (53,3) / 90 (46,2)	61 (31,3) / 122 (62,6) / 6 (3,1)	38 (19,5) / 80 (41,0) / 73 (37,4)
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab				
Axitinib	31	18 (58,1) / 13 (41,9)	10 (32,3) / 17 (54,8) / 2 (6,5)	
Sorafenib	29	17 (58,6) / 11 (37,9)	18 (62,1) / 10 (34,5) / 0 (0,0)	
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus				
Axitinib	12	4 (33,3) / 8 (66,7)	4 (33,3) / 7 (58,3) / 0 (0,0)	
Sorafenib	13	5 (38,5) / 8 (61,5)	3 (23,1) / 9 (69,2) / 1 (7,7)	

*Es wurde ein modifizierter MSKCC-Score (Version 1999) [78] unter Berücksichtigung folgender Risikofaktoren bestimmt: Laktatdehydrogenase > 1,5 oberer Normbereich, Hämoglobin unterhalb des unteren Normbereiches, korrigiertes Serum Calcium > 10 mg/dl, keine vorangegangene Nephrektomie; günstig = kein Risikofaktor vorhanden, intermediär = 1 - 2 Risikofaktoren vorhanden, schlecht = mehr als 2 Risikofaktoren vorhanden.

** Es wurde ein modifizierter MSKCC-Score (Version 2004) unter Berücksichtigung folgender Risikofaktoren bestimmt: Hämoglobin unterhalb des unteren Normbereiches, korrigiertes Serum Calcium > 10 mg/dl, ein ECOG-Status von 1; günstig = kein Risikofaktor vorhanden, intermediär = 1 Risikofaktor vorhanden, schlecht = mehr als 1 Risikofaktor vorhanden.

*** Die Darstellung der MSKCC Risikogruppe (Version 1999) basiert auf der Erstlinienstratifizierung nach CRF Daten, die MSKCC Risikogruppe (Version 2004) basiert auf der Erstlinienstratifizierung nach IVRS (siehe Tabelle 4-19). Dadurch unterscheiden sich die Patientenzahl der Axitinib-Behandlungsgruppe : 192 Patienten für die MSKCC-Risikogruppe Version 1999 und 194 Patienten für die MSKCC-Risikogruppe Version 2004.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erkrankungsdauer, Tumorstadium bei Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Zeit seit		
		Histopath. Erstdiagnose (Wochen) Mittelwert (SD) / Median	Erstdiagnose von Metastasen (Wochen) Mittelwert (SD) / Median	Aktuelles Stadium III / IV N (%)
AXIS				
Axitinib	361	183,6 (213,1) / 100,6	97,3 (108,8) / 58,6	39 (10,8) / 322 (89,2)
Sorafenib	362	179,1 (197,1) / 102,2	85,2 (87,0) / 61,5	40 (11,0) / 322 (89,0)
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin				
Axitinib	126	207,9 (254,5) / 86,3	95,2 (104,7) / 53,4	8 (6,3) / 118 (93,7)
Sorafenib	125	191,9 (195,7) / 121,3	90,3 (95,3) / 58,1	10 (8,0) / 115 (92,0)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib				
Axitinib	192	177,0 (190,9) / 107,7	104,4 (115,5) / 68,6	25 (13,0) / 167 (87,0)
Sorafenib	195	175,1 (194,2) / 98,1	84,5 (85,7) / 64,4	26 (13,3) / 169 (86,7)
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab				
Axitinib	31	139,0 (165,0) / 64,1	69,8 (85,9) / 46,0	5 (16,1) / 26 (83,9)
Sorafenib	29	171,3 (239,9) / 85,3	75,6 (69,5) / 64,9	2 (6,9) / 27 (93,1)
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus				
Axitinib	12	148,3 (170,5) / 65,6	77,2 (87,6) / 49,0	1 (8,3) / 11 (91,7)
Sorafenib	13	134,6 (156,8) / 94,1	68,0 (57,4) / 61,7	2 (15,4) / 11 (84,6)

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirkstoff der Erstlinientherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Wirkstoff der vorangegangenen systemischen Therapie			
		Sunitinib- haltig N (%)	Zytokin- haltig N (%)	Bevacizumab- haltig N (%)	Temsirolimus- haltig N (%)
AXIS - IVRS Daten*					
Axitinib	361	194 (53,7)	126 (34,9)	29 (8,0)	12 (3,3)
Sorafenib	362	195 (53,9)	125 (34,5)	30 (8,3)	12 (3,3)
AXIS - CRF Daten*					
Axitinib	361	192 (53,2)	126 (34,9)	31 (8,6)	12 (3,3)
Sorafenib	362	195 (53,9)	125 (34,5)	29 (8,0)	13 (3,6)

*Aufgrund von Daten-Diskrepanzen zwischen IVRS und CRF ergeben sich leicht unterschiedliche Verteilungen. Die IVRS-Daten wurden für Wirksamkeitsanalysen herangezogen, die CRF-Daten wurden zur Charakterisierung der Studienpopulationen und Patientensicherheit verwendet.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (bestes Ansprechen auf die vorangegangene systemische Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bestes Ansprechen auf die vorangegangene systemische Therapie					
Studie		Komplettes Ansprechen	Teilweises Ansprechen	Stabile Erkrankung	Progrediente Erkrankung
Gruppe	N	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
AXIS					
Axitinib	361	3 (0,8)	65 (18,0)	153 (42,4)	120 (33,2)
Sorafenib	362	3 (0,8)	73 (20,2)	132 (36,5)	134 (37,0)
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin					
Axitinib	126	2 (1,6)	10 (7,9)	46 (36,5)	64 (50,8)
Sorafenib	125	1 (0,8)	13 (10,4)	41 (32,8)	64 (51,2)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib					
Axitinib	192	1 (0,5)	46 (24,0)	86 (44,8)	46 (24,0)
Sorafenib	195	2 (1,0)	50 (25,6)	73 (37,4)	57 (29,2)
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab					
Axitinib	31	0 (0,0)	7 (22,6)	16 (51,6)	8 (25,8)
Sorafenib	29	0 (0,0)	8 (27,6)	13 (44,8)	8 (27,6)
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus					
Axitinib	12	0 (0,0)	2 (16,7)	5 (41,7)	2 (16,7)
Sorafenib	13	0 (0,0)	2 (15,4)	5 (38,5)	5 (38,5)

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Axitinib liegt nur eine randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudie (AXIS) vor, die im Folgenden beschrieben wird.

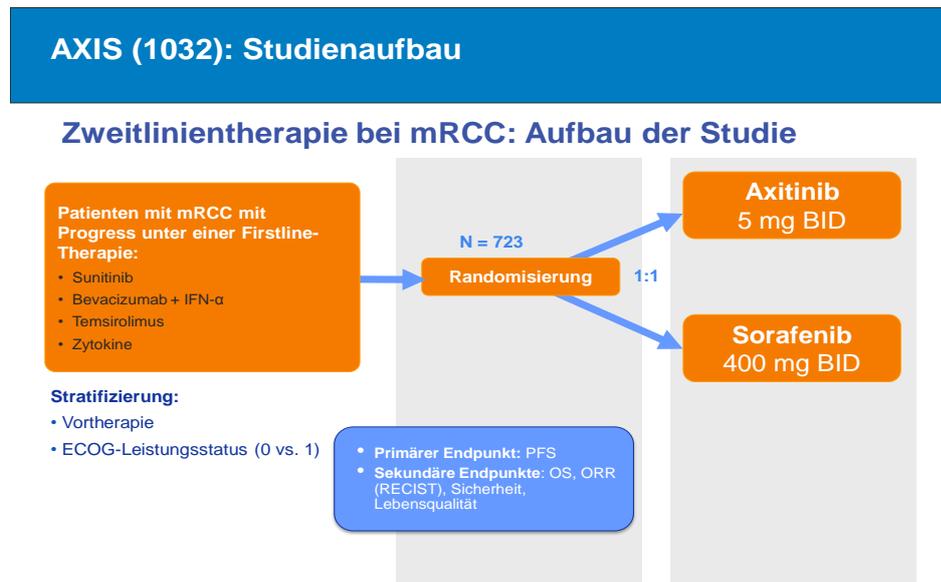
Studiendesign

Abbildung 3: Studiendesign AXIS

Bei der AXIS-Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie mit zwei aktiven Behandlungsgruppen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen RCC. Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder einer Therapie mit Axitinib oder Sorafenib zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG-Leistungsstatus (Status 0 und 1) bei Studienbeginn. Bezüglich der Erstlinientherapien wurden folgende Strata berücksichtigt:

- Erstlinientherapie mit einem Zytokin (Interferon alpha oder Interleukin-2)
- Erstlinientherapie mit Sunitinib
- Erstlinientherapie mit Bevacizumab + Interferon alpha (Bevacizumab)
- Erstlinientherapie mit Temsirolimus

Diese vier Erstlinientherapien entsprachen den bei Studienbeginn wichtigsten verfügbaren systemischen Erstlinientherapien. Sorafenib, welchen auch für die Erstlinientherapie bei nicht Indizierung von Zytokinen zugelassen ist, wurde nicht als Erstlinientherapie berücksichtigt, da zwei direkt aneinander anschließende Therapielinien nach allgemein anerkanntem Stand der Wissenschaft nicht mit der gleichen Substanz durchgeführt werden sollten. Pazopanib, welches erst nach Studienstart zugelassen wurde, konnte in der AXIS-Studie nicht berücksichtigt werden.

Vor der ersten Studienbehandlung war eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen zur Erhebung des Tumorstatus und anderen Baseline-Informationen vorgesehen, welche mit der Randomisierung zu einer der beiden Studienbehandlungen abschloss. Die Studienbehandlung begann spätestens 7 Tage nach Randomisierung und dauerte bis zum Eintreten eines Progresses, Tod oder anderen Abbruchgründen (z. B. Toxizitäten) an.

Nach Beendigung der Studientherapie war eine Nachbeobachtungsphase (Follow-up) von 28 Tagen zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen, Lebensqualität, Begleitmedikation und Folgetherapien vorgesehen. Desweiteren sollten alle überlebenden Patienten quartalsweise bezüglich Überleben und Folgetherapien für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Intervention

Patienten in der Axitinib-Behandlungsgruppe erhielten als Startdosis Axitinib 2x täglich 5 mg. Bei guter Verträglichkeit waren Dosiserhöhungen auf 2x täglich 7 mg oder 2x täglich 10 mg möglich. Bei Unverträglichkeiten waren Dosisreduktionen auf 2x täglich 3 mg und/oder 1 mg und/oder Therapiepausen bis hin zum Therapieabbruch im Studienprotokoll vorgesehen.

Patienten in der Sorafenib-Gruppe erhielten als Startdosis Sorafenib 2x täglich 400 mg (2x 200 mg Tabletten). Dosiserhöhungen waren nicht vorgesehen. Bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren Dosisreduktionen auf 400 mg (2 x 200 mg Tabletten) einmal täglich und/oder 400 mg (2 x 200 mg Tabletten) jeden zweiten Tag und/oder Therapiepausen bis hin zum Therapieabbruch im Studienprotokoll vorgesehen.

Andere Chemo- oder experimentelle Krebstherapien waren nicht gestattet. Eine palliative Radiotherapie war nur zur Schmerzkontrolle und nur an Knochenlokalisationen gestattet, die bereits bei Studienbeginn befallen waren.

Nach Beendigung der Studienbehandlung entschieden die Prüfarzte frei über eine weitere systemische Folgetherapie. Eine Folgetherapie mit Axitinib oder Sorafenib wurde den Prüfarzten nicht angeboten.

Studienpopulation

Die Studie wurde weltweit in 22 Ländern (175 Zentren) durchgeführt. Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten mit progredientem metastasiertem RCC mit einer klarzelligen Komponente nach Versagen von vorangegangener systemischer Therapie mit entweder Sunitinib, Bevacizumab + Interferon alpha, Temsirolimus oder Zytokinen. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 und eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen aufweisen.

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-F beschrieben.

Zielkriterien

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben.

Die sekundären Endpunkte der Studie sind:

- Gesamtüberleben,
- objektive Ansprechrate,
- Ansprechdauer,
- Art, Häufigkeit, Schweregrad und Dauer bis zum Eintreten unerwünschter Ereignisse (insgesamt und mit Zusammenhang zur Studienbehandlung), Abnormalitäten in Laborwerten,
- nierenspezifische Symptomatik und Gesundheitszustand der Patienten, bestimmt mit dem FKSI-15,
- Lebensqualität, bestimmt mit dem EURO QoL-5D (EQ-5D).

Sowohl der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, als auch die objektive Ansprechrate und Ansprechdauer basierten auf einer verblindeten Bewertung von Tumorstatus und -progression. Ein unabhängiges Bewertungskomitee, dem die zugrunde liegende Studienbehandlung nicht bekannt war, führte die Beurteilung der hierfür erhobenen radiologischen Bilder gemäß einem schriftlich festgelegten Ablaufplanes ("IRC-Charta") durch. Zunächst wurden die radiologischen Bilder von zwei unabhängigen Gutachtern beurteilt. Im Falle von unterschiedlichen Beurteilungen entschied ein dritter Gutachter über das Ergebnis.

Statistik

Die Fallzahlschätzung der Studie basierte auf dem konfirmativen Nachweis eines Unterschieds im progressionsfreien Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die ursprüngliche Fallzahlschätzung wurde für den Sorafenib-Arm ein medianes progressionsfreies Überleben von 5 Monaten und für den Axitinib-Arm ein medianes progressionsfreies Überleben von 7 Monaten angenommen. Bei Verwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests mit Signifikanzniveau 2.5 % und einer Power von 90 %, ergab sich initial eine benötigte Fallzahl von 409 Patienten mit Progression oder Tod, welche nach Berücksichtigung von Studienabbrechern (ohne Verschlechterung im Tumorstatus) zu einer angestrebten Fallzahl von 650 Patienten führte.

Darüber hinaus sah die statistische Studienplanung eine Zwischenauswertung vor mit dem Ziel

- die Sicherheit der Studienbehandlungen zu beurteilen,
- die Studie ggfs. wegen Aussichtslosigkeit abubrechen und

- die Fallzahl anzupassen.

Um die Integrität der Studie und insbesondere das Gesamtniveau des Fehlers 1. Art zu erhalten, wurden für die Zwischen- und Endauswertung nominale Signifikanz schränken anhand einer Lan-DeMets Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel festgelegt.

Darauf basierend war die Zwischenauswertung nach der Beobachtung von 204 Patienten mit Progression oder Tod geplant; für den Studienabbruch wegen Aussichtslosigkeit (futility) wurde ein nominales Signifikanzniveau von 22,93 % angesetzt. Das nominale Signifikanzniveau für die Endauswertung des progressionsfreien Überlebens betrug 2,45 %.

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung wurden von einem von der Studiendurchführung unabhängigen Datenmonitoring-Komitee begutachtet. Nach der Zwischenauswertung wurde die Anzahl der benötigten Patienten mit Progression und Tod auf 423 erhöht, um so auszugleichen, dass die durchgeführte Zwischenauswertung tatsächlich auf 289 verstorbenen oder progredienten Patienten beruhte und somit später als geplant stattfand.

Desweiteren wurden Fallzahlüberlegungen für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben angestellt. Diese ergaben eine benötigte Fallzahl von 417 Todesfällen für den Nachweis unterschiedlicher Überlebensraten in den beiden Behandlungsgruppen. Hierfür zugrundegelegt wurde ein einseitiger Log-Rank-Test mit Signifikanzniveau 2,5 % und eine Power von 80 %.

Alle geplanten Analysen wurden in einem Analyseplan spezifiziert, welcher vor Durchführung der Zwischenauswertung erstellt wurde [78]. Die geplanten Analysen umfassen insbesondere auch separate Analysen nach unterschiedlichen Erstlinientherapien. Vergleiche von Wirksamkeitsunterschieden zwischen den Erstlinientherapie-Strata waren jedoch nicht Teil der Studienfragestellung und dementsprechend auch nicht bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt.

Insbesondere im Analyseplan beschrieben wurde auch die Bestimmung von MSKCC-Risikogruppen zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Zur Bestimmung der Risikogruppe wurden folgende 4 Kriterien herangezogen: hohe Laktatdehydrogenase (> 1,5-fach über der oberen Grenze des Referenzbereichs), niedriges Serum-Hämoglobin (unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs), hohes korrigiertes Serum-Calcium (> 10 mg/dl) und Fehlen einer Nephrektomie. Die Patienten werden anhand der Anzahl der für sie zutreffenden Risikofaktoren in Risikogruppen eingeteilt: eine günstige Prognose liegt bei Fehlen aller Risikofaktoren vor, eine intermediäre Prognose besteht mit 1 bis 2 Risikofaktoren, eine schlechte Prognose ist bei mehr als 2 Risikofaktoren zu erwarten.

Dies entspricht bis auf die Berücksichtigung des Risikofaktors, Karnofsky-Index < 80 %, welcher in der Studie nicht erhoben wurde, der MSKCC-Risikogruppen (Version 1999). Eine Rationale für das Weglassen dieses Kriteriums ist gemäß dem Analyseplans das Studieneinschlusskriterium, ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1, welches in etwa einem Karnofsky-Index von 80 % oder höher entspricht [79].

Analysen zur Patientendisposition, Patientencharakteristika und Wirksamkeit wurden auf einem Full-Analysis-Set (FAS), der Gesamtheit aller randomisierten Patienten, gemäß ihrer Randomisierung durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgte auf einem Safety Analysis Set (SA), welches alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Die für die Analyse verwendete Zuordnung der Patienten zur Behandlungsgruppe erfolgte hierbei nach tatsächlich erhaltener Therapie.

Disposition und Patientencharakteristika

Der erste Patient wurde am 15.09.2008, der letzte Patient am 23.07.2010 in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 723 Patienten in die AXIS-Studie eingeschlossen und randomisiert. Mit Hilfe eines zentralen interaktiven Randomisierungssystems ("Interactive Voice-Response" System, IVRS) wurden 361 Patienten zu dem Axitinib-Behandlungsarm und 362 Patienten zu dem Sorafenib-Behandlungsarm randomisiert. Die ihnen zugedachte Therapie erhalten haben 359 (99,4 %) der Patienten im Axitinib-Arm und 355 (98,1 %) der Patienten im Sorafenib-Arm.

Von den 723 Patienten erhielten 640 Patienten (88,5 %) eine Vortherapie mit einem Zytokin oder Sunitinib (Tabelle 4-19, IVRS-Daten). Bis auf einen Patienten in der Axitinib-Behandlungsgruppe mit vorangegangener Sunitinib-Behandlung wurde die histologische Klassifizierung des Tumors in der Studienpopulation als *Klarzellig* angegeben.

Die geplante Zwischenauswertung wurde am 11.06.2010 durchgeführt. Die Endauswertung erfolgte auf dem Datenstand vom 31.08.2010. Nach der Endauswertung erfolgten im Rahmen des Zulassungsverfahrens für das Dossier relevante weitere Analysen auf aktualisierten Daten, insbesondere eine Auswertung des progressionsfreien Überlebens auf dem Datenstand vom 03.06.2011, und eine Auswertung von Gesamtüberleben und systemischer Folgetherapie auf dem Datenstand vom 01.11.2011.

Einen Überblick der Patientendisposition zur Endauswertung und der letzten Datenaktualisierung ist in Tabelle 4-21 gegeben.

Tabelle 4-21: Disposition der Patienten zu den Auswertungszeitpunkten – AXIS

Auswertung Gruppe	Studienbehandlung abgeschlossen		Studie abgeschlossen (Verstorben/Lost-to Follow-Up)	Aktiv in Studie (Behandlungsphase/ Nachbeobachtung)
	N	N (%)	N (%)	N (%)
Endauswertung (Datenstand: 31.08.2010)				
Axitinib	361	221 (61,2)	122 (33,8)	239 (66,2)
Sorafenib	362	256 (70,7)	125 (34,5)	237 (65,5)
Aktualisierung Gesamtüberleben (Datenstand: 01.11.2011)				
Axitinib	361	320 (88,6)	225 (62,3)	136 (37,7)
Sorafenib	362	332 (91,7)	228 (63,0)	134 (37,0)

Für die Randomisierung durch IVRS wurden die erforderlichen Daten der Stratifizierungsparameter Wirkstoff der Vortherapie und ECOG-Leistungsstatus zusätzlich zum CRF auch im IVRS-System erfasst. Hierbei ergaben sich bei 4 Patienten Diskrepanzen zwischen den im CRF und im IVRS dokumentierten Vortherapien:

- ein Patient wurde gemäß IVRS als Zytokin-vorbehandelt randomisiert; gemäß CRF-Angabe war er jedoch mit Bevacizumab vorbehandelt,
- ein Patient wurde gemäß IVRS als Sunitinib-vorbehandelt randomisiert; gemäß CRF-Angabe war er jedoch mit einem Zytokin vorbehandelt,
- ein Patient wurde gemäß IVRS als Bevacizumab-vorbehandelt randomisiert; gemäß CRF-Angabe war er jedoch mit Temsirolimus vorbehandelt,
- ein Patient wurde gemäß IVRS als Sunitinib-vorbehandelt randomisiert; gemäß CRF-Angabe war er jedoch mit Bevacizumab vorbehandelt.

Für die Wirksamkeitsanalysen wurden die Erstlinientherapien gemäß den IVRS-Einträgen herangezogen ("as randomized"). Die deskriptive Darstellung von Patientencharakteristika und Sicherheitsparameter erfolgte auf Basis der CRF-Dokumentation. Dies führt zu geringfügigen Abweichungen der Patientenzahlen zwischen FAS und SA in den einzelnen Vorbehandlungsstrata (Tabelle 4-19), hat jedoch aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten keine Auswirkungen auf die Qualität und Interpretation der Studienergebnisse.

Tabelle 4-22 gibt einen Überblick über die Beobachtungsdauern der Studienbehandlung zum Zeitpunkt der Endauswertung (Datenstand: 31.08.2010).

Zum Zeitpunkt der Endauswertung war in der Axitinib-Behandlungsgruppe durchschnittlich ein um über einen Monat längerer Behandlungszeitraum als in der Sorafenib-Behandlungsgruppe beobachtet worden. Ähnliches gilt auch für die Subgruppe der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten und - etwas ausgeprägter - für die Subgruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten.

Für die mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten wurde – unabhängig von der erhaltenen Studienmedikation – durchschnittlich ein etwa 2-3 Monate längerer Behandlungszeitraum beobachtet als für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten.

Tabelle 4-22: Behandlungstage bei Endauswertung (Datenstand: 31.08.2010) – AXIS

Population Gruppe	N	Behandlungsdauer*(Tage) Mittelwert (SD) / Median
Studienpopulation		
Axitinib	359	220,8 (148,8) / 196
Sorafenib	355	180,7 (135,9) / 152
Erstlinientherapie mit einem Zytokin		
Axitinib	126	265,6 (154,8) / 257
Sorafenib	123	242,5 (147,8) / 230
Erstlinientherapie mit Sunitinib		
Axitinib	192	203,2 (144,1) / 180
Sorafenib	190	148,3 (117,9) / 113

* Behandlungstage = Zeitabstand zwischen erster und letzter Dosis der Studienbehandlung

In der Gesamtstudienpopulation wiesen beiden Behandlungsarme vergleichbare Patientencharakteristika auf. Lediglich bezüglich des besten Ansprechens auf die vorangegangene Erstlinientherapie konnten Unterschiede in den Ausprägungen *stabile Erkrankung* (Axitinib 42,3 % vs. Sorafenib 36,5 %) und *progrediente Erkrankung* (Axitinib 33,2 % vs. Sorafenib 37,0 %) beobachtet werden (Tabelle 4-20). Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe haben damit geringfügig besser auf die systemische Erstlinientherapie angesprochen. Der Einfluss des Ansprechens in Erstlinie auf die Wirksamkeit der Zweitlinientherapie ist nicht eingehend untersucht; dazu gibt es heterogene Daten [80-84]. Somit kann hier kein Vor- oder Nachteil für eine der Therapien abgeleitet werden.

In der Subgruppe der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten waren für die Axitinib-Behandlungsgruppe geringfügig mehr Männer (Axitinib 75,4 % vs. Sorafenib 69,6 %) eingeschlossen worden (Tabelle 4-16). Desweiteren fielen etwas mehr Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe zu Studienbeginn in die MSKCC-Risikogruppe *Günstig* (Tabelle 4-17 Version 1999: Axitinib 57,1 % vs. Sorafenib 48,8 %). Bezüglich des besten Ansprechens der vorangegangenen Zytokintherapie waren keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten (Tabelle 4-20).

In der Subgruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten wiesen beide Behandlungsarme vergleichbare Patientencharakteristika auf. Lediglich bezüglich des besten Ansprechens auf die vorangegangene Sunitinib-Therapie konnten Unterschiede für die Ausprägungen *stabile Erkrankung* (Axitinib 44,8 % vs. Sorafenib 37,4 %) und *progrediente Erkrankung* (Axitinib 24,0 % vs. Sorafenib 29,2 %) beobachtet werden (Tabelle 4-20).

In der Gesamtschau kann man jedoch sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die in diesem Dossier zusätzlich betrachteten Subgruppen der mit einem Zytokin- bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten von grundsätzlich vergleichbaren Behandlungsgruppen sprechen, da die gefundenen Unterschiede bzgl. Patientencharakteristik als geringfügig angesehen werden können.

Zwischen den beiden Subgruppen der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten lassen sich jedoch deutliche Unterschiede bezüglich MSKCC-Risikoklassifikation, ethnischer Zugehörigkeit, ECOG-Leistungsstatus und Tumorstadium beobachten. Die mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten

- fielen deutlich häufiger in die MSKCC-Risikogruppe *Günstig* (Zytokin-Vorbehandlung 53,0 % vs. Sunitinib-Vorbehandlung 30,8 %, Tabelle 4-17 Version 1999),
- besaßen einen niedrigeren Anteil an Patienten mit ethnischer Zugehörigkeit *weiß* (Zytokin-Vorbehandlung 64,9 % vs. Sunitinib-Vorbehandlung 80,1 %, Tabelle 4-16),
- einen etwas höheren Anteil an Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0 (Zytokin-Vorbehandlung 59,4 % vs. Sunitinib-Vorbehandlung 52,2 %, Tabelle 4-19)
- und einen etwas höheren Anteil an Patienten im Tumorstadium IV (Zytokin-Vorbehandlung 92,8 % vs. Sunitinib-Vorbehandlung 86,8 %, Tabelle 4-18).

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Verteilung der MSKCC-Risikogruppen ist, dass die Leitlinien in Abhängigkeit von der MSKCC-Risikogruppe unterschiedliche Erstlinientherapien empfehlen. Die Anwendung von leitlinienkonformen (Erstlinien-)Therapien induziert dadurch Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der jeweiligen Erstlinientherapien bezüglich der MSKCC-Risikogruppen, welche auch nach erfolgter Erstlinientherapie noch erkennbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
AXIS	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis zu ihren Behandlungsgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, jeweils stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG-Leistungsstatus bei Studienbeginn. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde dem Prüfarzt nach Eingabe von Erstlinientherapie und ECOG-Leistungsstatus des Patienten eine entsprechende Behandlungsgruppe mitgeteilt. Eine verdeckte Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde nicht explizit beschrieben, aber die Verwendung eines zentralen Randomisierungssystem legt eine verdeckte Gruppeneinteilung nahe.

Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich ergebnisrelevanter Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-16 - Tabelle 4-20). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Eine Verblindung der Prüfarzte und Patienten bezüglich des gegebenen Wirkstoffes war aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsstrategien und wirkstoffspezifischen Managements von eventuell auftretenden Nebenwirkungen (Tabelle 4-15) nicht möglich, da ansonsten die Patienten nicht adäquat mit der Studienmedikation hätten behandelt werden können.

Einer potentiellen Verzerrung wurde durch eine verblindete Bewertung von radiologischen Bildern zur Bestimmung von Tumorstatus und Tumorprogression und der Durchführung verschiedener geplanter Sensitivitätsanalysen entgegengewirkt, so dass das durch die Nicht-Verblindung der Prüfarzte entstehende Verzerrungspotential endpunktspezifisch zu bewerten ist und aus diesem Grund nicht zu einem globalen hohen Verzerrungspotential der Gesamtstudie führt.

Die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse folgen denen im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen und sind somit nicht ergebnisgesteuert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential der AXIS-Studie deshalb eher als niedrig eingestuft.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Progressionsfreies Überleben	Objektive Ansprechrates	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
AXIS	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Progressionsfreies Überleben – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

7Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p>Progressionsfreies Überleben in Monate wurde berechnet als (Todesdatum oder Zeit bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Tumorprogression - Datum der Randomisation + 1) / 30,4 Tage.</p> <p>Eine Beurteilung des Tumorstatus erfolgt bei Studienbeginn, an Woche 6 und 12 nach Therapiebeginn und dann nachfolgend in 8-wöchigen Abständen. Zur Bestätigung einer Tumorantwort beziehungsweise bei Verdacht auf eine Tumorprogression waren weitere ungeplante Untersuchungen möglich. Die Beurteilung von Tumorantwort und Progression erfolgte gemäß RECISTv1.0 [85] durch von der Studiendurchführung unabhängige und bezüglich der Studienbehandlung verblindete Gutachter [86].</p> <p>Zensierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> zum Auswertungszeitpunkt sich noch in Behandlung befindliche lebende Patienten: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. Patienten mit mindestens 1 Beurteilung des Tumorstatus, welche die Studienbehandlung nicht aufgrund einer Progression oder Tod abgebrochen haben: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. Patienten mit 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden Beurteilungen des Tumorstatus vor Eintreten einer Progression oder Tod: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. Patienten mit fehlenden Beurteilungen von Tumorstatus bei Studienbeginn und/oder während der Studienbehandlung: zensiert zum Zeitpunkt der Randomisierung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben basiert auf dem Ereignis Tod und einer verblindeten Beurteilung des Tumorstatus. Die Auswertung dieses primären Studienendpunktes erfolgte gemäß einem statistischen Analyseplan, welcher vor Beginn der ersten geplanten Zwischenauswertung finalisiert wurde. Durch die Erhebung des Tumorstatus durch ein gegenüber der Studienbehandlung verblindetes Bewertungskomitee, der Umsetzung des ITT-Prinzips und im statistischen geplanten Analyseplan Sensitivitätsanalysen ist das Verzerrungspotential für das progressionsfreie Überleben als gering einzustufen.

Die im Dossier herangezogene Endauswertung des progressionsfreien Überlebens (Datenstand: 31.08.2010) wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an welchem für mehr als 50 % der Patienten eine Progression (inklusive Tod) beobachtet wurde. Zum Analysezeitpunkt (31.08.2010) betrug das mediane progressionsfreie Überleben 6,7 Monate (Axitinib) bzw. 4,7 Monate (Sorafenib) (Tabelle 4-27), die individuelle Beobachtungsdauer eines Patienten in der Studie bewegte sich gemäß Rekrutierungsstart (15.09.2008) und Rekrutierungsende (23.07.2010) zwischen 1 und 23 Monaten. Relevante qualitative Veränderungen der Studienergebnisse sind dadurch für die Gesamtstudienpopulation jedoch nicht zu erwarten. Dies bestätigte sich in einer aktualisierten Analyse im Rahmen des Zulassungsprozesses (Tabelle 4-28).

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

Die Endauswertung des primären Endpunktes erfolgte mit Datenstand vom 31.08.2010 auf der Basis von 402 dokumentierten Ereignissen Progression oder Tod und ist in Tabelle 4-27 dargestellt. Für die Gesamtstudienpopulation ergab sich ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib, welche sich in einem Hazard Ratio von 0,665 und einem 95 % Konfidenzintervall von (0,544; 0,812) ausdrückt. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtstudienpopulation betrug in der Axitinib-Behandlungsgruppe 6,7 Monate und in der Sorafenib-Behandlungsgruppe 4,7 Monate. Es liegt ein Hinweis auf eine Heterogenität der Behandlungseffekte innerhalb der Erstlinienstrata vor ausgedrückt durch ein I^2 von 54,9 % mit einem p-Wert des Q-Tests von 0,084.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/ N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
AXIS						
Gesamtpopulation ^a	192/361	6,7	210/362	4,7	0,665 [0,544; 0,812]	<0,001
Erstlinientherapie mit - einem Zytokin ^b	50/126	12,1	69/125	6,5	0,464 [0,318; 0,676]	<0,001
- Sunitinib ^b	117/194	4,8	120/195	3,4	0,741 [0,573; 0,958]	0,011
- Bevacizumab ^b	19/29	4,2	14/30	4,7	1,147 [0,568; 2,317]	0,637
- Temezolimus ^b	6/12	10,1	7/12	5,3	0,511 [0,140; 1,865]	0,143
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 54,9 \%$, p-Wert = 0,084						

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

a: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus und Erstlinientherapie stratifizierten Log-Rank Test

b: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus stratifizierten Log-Rank Test

Eine aktualisierte Analyse des progressionsfreien Überlebens ergab keine substantiell anderen Behandlungseffekte in der Gesamtpopulation, wie Tabelle 4-28 entnommen werden kann. Die beobachtete Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen den Erstlinienstrata der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten verringerte sich jedoch von einem I^2 von 54,9 % (Tabelle 4-27) auf ein I^2 von 42,2 %. Der p-Wert des Q-Tests erhöht sich dabei auf einen Wert von 0,159. Ein Teil der zum Zeitpunkt der Endauswertung beobachteten Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Erstlinienstrata lässt sich somit auf die unterschiedliche Patientendisposition in den Erstlinienstrata zurückführen (siehe oben, Diskussion des Verzerrungspotentials).

Tabelle 4-28: Aktualisierung des progressionsfreien Überlebens - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientengruppe	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation ^a	239/361	6,8	241/362	4,7	0,670 [0,558; 0,805]	<0,001
Erstlinientherapie mit - einem Zytokin ^b	72/126	12,0	84/125	6,6	0,519 [0,375; 0,720]	<0,001
- Sunitinib ^b	137/194	4,8	133/195	3,4	0,736 [0,578; 0,937]	0,006
- Bevacizumab ^b	23/29	4,2	17/30	4,5	1,047 [0,550; 1,993]	0,534
- Temeirolimus ^b	7/12	10,1	7/12	5,3	0,446 [0,127; 1,565]	0,092
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 42,2$, p-Wert = 0,159						

Datenstand: Aktualisierung 03.06.2011

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

a: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus und Erstlinientherapie stratifizierten Log-Rank Test

b: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus stratifizierten Log-Rank Test

Die beobachtete unterschiedliche Verteilung der MSKCC-Risikogruppen bei Studienbeginn in den beiden Subgruppen der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten (Tabelle 4-17) könnte durch die vorangegangenen Erstlinientherapien beeinflusst sein und wären damit zumindest teilweise als ein indirekter Effekt der Erstlinientherapie zu verstehen.

Für die Gesamtstudienpopulation ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der AXIS-Studie für die Gesamtstudienpopulation ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib (Hazard Ratio: 0,665; 95 % Konfidenzintervall [0,544; 0,812]; Datenstand: 31.08.2010). Eine Heterogenität dieses Behandlungseffekt kann nicht nachgewiesen werden ($I^2 = 54,9$ %, p-Wert Q-Test: 0,084).

Für die Zielpopulation der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der AXIS-Studie ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib (Hazard Ratio: 0,464; 95 % Konfidenzintervall [0,318; 0,676]; Datenstand: 31.08.2010).

Für die Zielpopulation der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der AXIS-Studie ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib (Hazard Ratio: 0,741; 95 % Konfidenzintervall [0,573; 0,958]; Datenstand: 31.08.2010).

Da die Zielpopulation der mit einem Zytokin oder Sunitinib vorbehandelter Patienten über 88 % der Gesamtstudienpopulation ausmacht und keine Heterogenität in dem Behandlungseffekten zwischen den Erstlinientherapien nachweisbar sind wird zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Zulassungspopulation der Behandlungseffekt der Gesamtstudienpopulation herangezogen.

Auf eine Darstellung der Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens auf Basis der unverblindeten Bewertung des Tumorstatus durch den Prüfarzt wird - wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert - verzichtet. Die Resultate für diesen Endpunkt entsprechen jedoch den hier dargestellten Resultate [9].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Objektive Ansprechrate – 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

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von objektiver Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
AXIS	Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Für die objektive Ansprechrate wird jeweils das beste Ansprechen während der Studienbehandlung herangezogen. Eine Beurteilung des Tumorstatus erfolgt bei Studienbeginn, an Woche 6 und 12 nach Therapiebeginn und dann nachfolgend in 8-wöchigen Abständen. Eine positive Tumorantwort muss anhand von Untersuchungen bestätigt werden, welche mindestens 28 Tage nach der ersten Tumorantwort liegen. Die Beurteilung von Tumorantwort und Progression erfolgte gemäß RECISTv1.0 [85] durch von der Studiendurchführung unabhängige und bezüglich der Studienbehandlung verblindete Gutachter.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt objektive Ansprechrates basiert auf einer verblindeten Beurteilung des Tumorstatus. Die Auswertung dieses sekundären Studienendpunktes erfolgte gemäß einem statistischen Analyseplan unter Einhaltung des ITT-Prinzips, welcher vor Beginn der ersten geplanten Zwischenauswertung finalisiert wurde. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte durch gegenüber der Studienbehandlung verblindete Gutachter.

Die im Dossier herangezogene Endauswertung der objektiven Ansprechrates (Datenstand: 31.08.2010) wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an welchem für mehr als 60 % der Patienten die Studienbehandlung abgeschlossen war (Tabelle 4-21). Durch das Heranziehen von Daten aus einer laufenden Studie besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential. Jedoch ist dies für die objektive Ansprechrates nicht zu erwarten, da die objektive Ansprechrates das beste Ansprechen im Verlaufe einer Therapie darstellt. Dies ist im Allgemeinen zu Beginn einer Behandlung zu erwarten.

Hieraus lässt sich zusammenfassend für die objektive Ansprechrates ein geringes Verzerrungspotential ableiten.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	ORR (%)	Ereignis/ N	ORR (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
AXIS						
Gesamtpopulation ^a	70/361	19,4	34/362	9,4	2,056 [1,408; 3,003]	<0,001
Erstlinientherapie mit - einem Zytokin ^b	41/126	32,5	17/125	13,6	2,392 [1,434; 3,992]	<0,001
- Sunitinib ^b	22/194	11,3	15/195	7,7	1,477 [0,792; 2,754]	0,109
- Bevacizumab ^b	2/29	6,9	1/30	3,3	2,029 [0,200; 20,560]	0,273
- Temozolomid ^b	5/12	41,7	1/12	8,3	5,000 [0,704; 35,495]	0,033
Q-Test auf Heterogenität: I ² = 0,0 %, p-Wert = 0,531						

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit vollständigem oder partiellen Ansprechen des Tumors

ORR = objektive Ansprechrates

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

a: Relatives Risiko, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (einseitig) basiert auf einem Mantel-Haenszel Schätzer, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus und Erstlinientherapie

b: Relatives Risiko, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert (einseitig) basiert auf einem Mantel-Haenszel Schätzer, adjustiert nach ECOG-Leistungsstatus

Die Resultate für den Endpunkt objektive Ansprechrates ist in Tabelle 4-31 zusammengefasst.

Für die Gesamtstudienpopulation ergab sich ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib, welcher sich in einem erhöhten relativen Risiko (einer erhöhten Wahrscheinlichkeit) einer positiven Tumorantwort von 2,056 und einem 95 % Konfidenzintervall von [1,408; 3,003] ausdrückt.

Die verbesserte Tumorantwort ist in allen Erstlinienstrata zu beobachten. Die dabei zu beobachtenden Schwankungen im relativen Risiko von 1,477 (Erstlinientherapie mit Sunitinib) bis 5,000 (Erstlinientherapie mit Temsirolimus) sind durch zufällige Schwankungen erklärbar (I^2 : 0 %; p-Wert Q-Test: 0,531).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.3 Gesamtüberleben – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p>Gesamtüberleben in Monate wurde berechnet als $(\text{Todesdatum} - \text{Datum der Randomisation} + 1) / 30,4 \text{ Tage}$.</p> <p>Zensierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Auswertungszeitpunkt noch lebende Patienten: zensiert zum letzten Zeitpunkt, an welchem er als lebend bestätigt wurde. • Patienten mit fehlenden Verlaufsdaten: zensiert zum Zeitpunkt der Randomisierung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt die fehlende Verblindung nicht zu einer relevanten Verzerrung, da dessen Erhebung unabhängig ist von subjektiven Einflüssen.

Die behandelnden Ärzte waren nach Beendigung der Studientherapie grundsätzlich frei in ihrer Entscheidung bezüglich der Art weiterer systemischer Therapien. Die tatsächlich dokumentierten Folgetherapien waren für die beiden Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation und der Subgruppen der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten weitestgehend vergleichbar. In der Subgruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten zeigen sich jedoch Unterschiede (Tabelle 4-34).

Bei den Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe wurde in der gesamten Studienpopulation (Axitinib 15,9 % vs. Sorafenib 7,8 %) und noch etwas ausgeprägter bei den mit Sunitinib vorbehandelten Patienten (Axitinib 20,0 % vs. Sorafenib 7,6 %) Sorafenib etwas häufiger als Folgetherapie eingesetzt. Dies könnte potentiell existierende Überlebensvorteile zugunsten einer der beiden Behandlungen verschleiern, führt jedoch nur zu einer geringeren Trennschärfe des in der Studie angestellten Vergleichs zum Gesamtüberleben und nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-34: Häufigste Folgetherapien nach Beendigung der Studientherapie - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Folgetherapie	Studienpopulation		Erstlinientherapie Zytokin		Erstlinientherapie Sunitinib	
	Axitinib N=320	Sorafenib N=332	Axitinib N=97	Sorafenib N=110	Axitinib N=185	Sorafenib N=184
	%	%	%	%	%	%
AXIS						
mit Folgetherapie	54,4	56,6	46,4	46,4	60,0	65,2
> 1 Folgetherapie	25,9	27,4	22,7	20,0	28,6	33,2
Everolimus	34,7	34,0	22,7	16,4	42,7	47,3
Sorafenib	15,9	7,8	10,3	9,1	20,0	7,6
Temsirolimus/ Sirolimus	6,3	9,9	6,2	4,5	7,6	14,7
Bevacizumab	5,3	8,1	5,2	3,6	6,5	12,0
Sunitinib	12,2	15,7	20,6	21,8	6,5	10,3
Pazopanib	5,6	7,8	4,1	3,6	5,4	12,0

nach Table 2 - Questions 60 Appendix 2, Datenstand: 01.11.2011 [10]

N = Anzahl der Patienten, welche die Studientherapie abgeschlossen haben

Die im Dossier herangezogene Auswertung der Gesamtüberlebenszeiten (Datenstand: 01.11.2011) wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an welchem mehr als 50 % der Patienten bei einer geschätzten medianen Überlebenszeit von etwa 20 Monaten verstorben waren (Tabelle 4-35) und mindestens 15 Monate in der Studie beobachtet wurden. Dadurch ist nicht mehr zu erwarten, dass sich das Studienergebnis für die Gesamtstudienpopulation durch Patienten, welche sich noch in der Studie befinden, relevant verändern könnte.

Dies gilt jedoch nur in einem beschränkten Maße für die Subgruppe der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Hier waren zum betrachteten Auswertungszeitpunkt nur 40,5 % (Axitinib) bzw. 45,6 % (Sorafenib) der Patienten verstorben mit einer geschätzten medianen Überlebenszeit von über 27 Monaten (Tabelle 4-35). Berücksichtigt man die Tatsache, dass die Patienten zum Auswertungszeitpunkt zwischen 15 und 38 Monate beobachtet wurden, können zum Auswertungszeitpunkt noch lebende Patienten, welche in die Berechnung des medianen progressionsfreien Überlebens und Hazard Ratios als zensiert eingehen, das Endergebnis durchaus noch beeinflussen. Dies betrifft in der Regel eher Patienten mit einer guten Überlebensprognose bzw. einem guten Ansprechen auf die Therapie, so dass zum betrachteten Analysezeitpunkt noch keine abschließende Aussage über das Gesamtüberleben für die mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten gegeben werden kann.

Abgesehen von dieser Einschränkung für die Subpopulation der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt in der Gesamtstudienpopulation als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den betrachteten Endpunkt 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 Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Tod/N	Median (Monat)	Tod/N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
AXIS						
Gesamtpopulation ^a	211/361	20,1	214/362	19,2	0,969 [0,800; 1,174]	0,374
Erstlinientherapie mit - einem Zytokin ^b	51/126	29,4	57/125	27,8	0,813 [0,555; 1,191]	0,144
- Sunitinib ^b	131/194	15,2	131/195	16,5	0,997 [0,782; 1,270]	0,490
- Bevacizumab ^b	22/29	14,7	15/30	19,8	1,825 [0,942; 3,535]	0,965
- Temeirolimus ^b	7/12	14,0	11/12	8,5	0,459 [0,165; 1,278]	0,064
Q-Test auf Heterogenität: I ² = 53,4 %, p-Wert = 0,092						

Datenstand: 01.11.2011

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

a: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus und Erstlinientherapie stratifizierten Log-Rank Test

b: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, nach ECOG-Leistungsstatus stratifizierten Log-Rank Test

Mit dem Datenstand vom 01.11.2011 ergaben sich die in Tabelle 4-35 dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Für die Gesamtstudienpopulation lässt sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Therapiearme ableiten.

Für die Subpopulation der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten betrug das Hazard Ratio 0,813 zugunsten von Axitinib; für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten betrug das Hazard Ratio 0,997. Für beide Subgruppen war der Vergleich von Axitinib und Sorafenib nicht signifikant. Ein Q-Test auf Heterogenität der Studienergebnisse bezüglich Art der Vortherapie liefert einen p-Wert von 0,092 und ein I² von 53,4 %. Die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten mag sich durch eine unterschiedliche Zusammensetzung dieser Subpopulationen bezüglich der MSKCC-Risikogruppe und/oder durch eine unterschiedliche Effektivität der Studienbehandlungen erklären lassen.

Eine endgültige Beurteilung des Ausmaßes der beobachteten Heterogenität im Gesamtüberleben kann jedoch erst erfolgen, wenn der letzte Patient in der AXIS-Studie die Nachbeobachtungsphase für das Gesamtüberleben abgeschlossen hat. Es ist jedoch zu erwarten, dass der beobachtete Überlebensvorteil von Axitinib bei den mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten erhalten bleibt.

In Anlehnung an die vom IQWiG beschriebenen Methoden besteht aufgrund der derzeitigen Datenlage nur ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den beiden Subgruppen der mit Sunitinib und einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Zudem besteht die Studienpopulation zu einem Prozentsatz von über 80 % aus Patienten der Zulassungspopulation, so dass für die Nutzenbewertung das für die Studienpopulation beobachtete Hazard Ratio 0,969 (95 % Konfidenzintervall [0,800; 1,174]) herangezogen wird [87].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15 Fragebogens erhoben. Er besteht aus 15 Fragen. Diese beinhalten insbesondere 9 Fragen (FKSI-DRS) zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs als da wären Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr.</p> <p>Der Fragebogen wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben.</p> <p>Basierend auf diesen Fragebogen wurden folgende 4 Parameter zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FKSI-DRS-Score (Wertebereich 0-36, hohe Werte entsprechen einer niedrigen Symptomlast) • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS definiert als einen Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; Zensurierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung im FKSI-DRS oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung im FKSI-DRS erfahren haben. • FKSI-15-Score (Wertebereich 0-60, hohe Werte entsprechen einer niedrigen Symptomlast) • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-15 definiert als einen Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; Zensurierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung im FKSI-15 oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung im FKSI-15 erfahren haben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die unverblindete Erhebung der Lebensqualität unterliegen die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität einem hohen Verzerrungspotential.

Für die Parameter Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS bzw. FKSI-15 erfolgte eine Zensurierung insbesondere für verstorbene Patienten, für welche bis zu diesem Zeitpunkt keine relevante Verschlechterung in Ihrem FKSI-DRS bzw. FKSI-15 Score dokumentiert wurden. Hierdurch besteht grundsätzlich die Gefahr von verzerrten Ergebnissen aufgrund von informativen Zensurierung (*informative censoring*).

Zum Zeitpunkt der hier präsentierten Endauswertung der aufgrund Versterbens zensurierten Patienten jedoch nur gering [8]:

- für die Verschlechterung im FKSI-DRS wurden 7 Patienten (1,9 %) der Axitinib-Behandlungsgruppe und 2 Patienten (0,6 %) der Sorafenib-Behandlungsgruppe aufgrund von Tod zensuriert,
- für die Verschlechterung im FKSI-15 wurden 6 Patienten (1,7 %) der Axitinib-Behandlungsgruppe und 3 Patienten (0,8 %) der Sorafenib-Behandlungsgruppe aufgrund von Tod zensuriert.

Für die vorliegende Datenlage ist somit durch informatives Zensurieren kein zusätzliches Verzerrungspotential für diese beiden Endpunkte zu erwarten.

Die im Dossier herangezogene Endauswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Datenstand: 31.08.2010) wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an welchem die Behandlung für 61 - 71 % der Patienten abgeschlossen war (Tabelle 4-21). Durch diesen Datenschnitt besteht für die Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein grundsätzliches Verzerrungspotential, da die Analyse mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Patienten enthält, welche aufgrund einer schnellen Progression früh aus der Studie ausscheiden, als Patienten, welche noch keine Progression erfahren haben.

Dieses dadurch entstehende Verzerrungspotential kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, für die - wie in Abschnitt 4.2.5.2 zur Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens dargestellt wurde - ein Zusammenhang mit der Tumorprogression vermutet wird, noch nicht final eingeschätzt werden und muss als *hoch* eingestuft werden.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FKSI-DRS) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population Zeitpunkt	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib - Sorafenib)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	Mittelwert ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
AXIS - Gesamtpopulation						
Behandlungsbeginn	346	28,9 (5,2)	341	29,0 (5,2)	-0,1 [-0,9; 0,7]	0,800
Behandlungsende	163	26,3 (5,8)	191	26,5 (5,6)	-0,2 [-1,4; 1,0]	0,706
Differenz zum Behandlungsbeginn	163	-2,2 (5,1)	191	-2,8 (5,1)	0,5 [-0,5; 1,6]	0,328
Nachbeobachtung	80	28,3 (4,8)	110	27,5 (5,6)	0,7 [-0,8; 2,3]	0,336
Differenz zum Behandlungsbeginn	80	-1,9 (5,5)	110	-2,7 (5,2)	0,8 [-0,7; 2,4]	0,305
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Behandlungsbeginn	125	29,5 (5,1)	120	30,1 (4,4)	-0,5 [-1,7; 0,7]	0,384
Behandlungsende	41	27,9 (5,1)	58	28,1 (5,0)	-0,2 [-2,2; 1,8]	0,845
Differenz zum Behandlungsbeginn	41	-1,3 (5,2)	58	-2,3 (4,5)	1,0 [-1,0; 2,9]	0,312
Nachbeobachtung	25	29,2 (3,8)	39	29,2 (5,6)	0,0 [-2,5; 2,6]	0,971
Differenz zum Behandlungsbeginn	25	-0,6 (4,2)	39	-1,5 (5,0)	0,8 [-1,6; 3,3]	0,487

Studie - Population Zeitpunkt	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib - Sorafenib)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	Mittelwert ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Behandlungsbeginn	180	28,5 (5,2)	179	28,5 (5,6)	-0,0 [-1,2; 1,1]	0,939
Behandlungsende	103	25,1 (6,0)	110	25,4 (5,8)	-0,3 [-1,9; 1,3]	0,676
Differenz zum Behandlungsbeginn	103	-3,0 (4,8)	110	-3,4 (5,2)	0,4 [-1,0; 1,7]	0,584
Nachbeobachtung	47	27,6 (5,5)	60	26,1 (5,4)	1,5 [-0,6; 3,6]	0,148
Differenz zum Behandlungsbeginn	47	-3,0 (5,5)	60	-3,5 (5,4)	0,5 [-1,6; 2,6]	0,653
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab						
Behandlungsbeginn	30	28,4 (5,2)	29	29,1 (4,6)	-0,7 [-3,2; 1,9]	0,601
Behandlungsende	13	29,4 (3,3)	16	27,8 (5,6)	1,6 [-2,0; 5,3]	0,359
Differenz zum Behandlungsbeginn	13	0,2 (6,3)	16	-2,1 (5,1)	2,2 [-2,1; 6,6]	0,301
Nachbeobachtung	0	-	0	-	-	-
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus						
Behandlungsbeginn	11	28,9 (5,4)	13	24,7 (4,1)	4,2 [0,2; 8,2]	0,041
Behandlungsende	6	29,0 (5,5)	7	27,6 (4,6)	1,4 [-4,7; 7,6]	0,619
Differenz zum Behandlungsbeginn	6	-0,5 (6,0)	7	1,4 (5,3)	-1,9 [-8,8; 5,0]	0,554
Nachbeobachtung	0	-	0	-	-	-

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

n = Anzahl der Patienten mit Werten

SD = Standardabweichung

a:95 %- Konfidenzintervalle basieren auf einer t-Verteilung

b: p-Wert basiert auf einem 2-seitigen t-Test

Tabelle 4-39: Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/ N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
AXIS						
Gesamtpopulation	165/361	8,3	159/362	6,4	0,873 [0,702; 1,087]	0,111
Erstlinientherapie mit						
- einem Zytokin	58/126	10,2	55/125	7,6	0,933 [0,645; 1,351]	0,357
- Sunitinib	92/192	6,5	93/195	3,8	0,771 [0,576; 1,032]	0,038
- Bevacizumab	11/31	11,2	10/29	9,4	0,829 [0,333; 2,060]	0,344
- Temozolomid	4/12	-	1/13	-	4,371 [0,487; 39,210]	0,925
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0,0 \%$, p-Wert = 0,422						

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im FKSI-DRS um mehr als 2 Punkte

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

a: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Die Ergebnisse für den FKSI-DRS-Score sind in Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 dargestellt.

Während der gesamten Beobachtungsphase ist für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen im Mittelwert nur ein geringfügiges Abfallen im FKSI-DRS zwischen Studienbeginn und Behandlungsende zu beobachten (Tabelle 4-38). Hierbei unterscheiden sich die Mittelwertverläufe in den Erstlinienstrata nur marginal von dem Verlauf in der Gesamtstudienpopulation.

In der Axitinib-Behandlungsgruppe traten relevante Verschlechterungen im FKSI-DRS etwas später als in der Sorafenib-Behandlungsgruppe auf, was sich in einem Hazard Ratio von 0,873 (95 % Konfidenzintervall [0,702; 1,087]) und einem Unterschied im Median von 8,3 Monate (Axitinib) versus 6,4 Monate (Sorafenib) ausdrückt (Tabelle 4-39). Dieser Effekt erreicht im einseitigen unstratifizierten Log-Rank Test keine statistische Signifikanz; eine Heterogenität des Effekts in den Erstlinienstrata kann nicht beobachtet werden (p-Wert Q-Test: 0,422).

Für den FKSI-15-Score ergibt sich ein vergleichbares Bild wie Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 belegen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den FKSI-15 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population Zeitpunkt	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib - Sorafenib)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	Mittelwert ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
Gesamtpopulation						
Behandlungsbeginn	346	43,2 (8,4)	342	43,3 (8,2)	-0,1 [-1,4; 1,1]	0,824
Behandlungsende	163	38,3 (9,5)	191	38,5 (8,8)	-0,1 [-2,0; 1,8]	0,895
Differenz zum Behandlungsbeginn	163	-4,5 (7,9)	191	-5,5 (8,3)	1,0 [-0,7; 2,7]	0,240
Nachbeobachtung	80	41,9 (8,3)	110	40,0 (9,0)	1,9 [-0,7; 4,4]	0,143
Differenz zum Behandlungsbeginn	80	-3,3 (8,9)	110	-5,6 (8,0)	2,2 [-0,2; 4,7]	0,071
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Behandlungsbeginn	125	44,0 (8,1)	121	44,5 (7,3)	-0,5 [-2,4; 1,4]	0,611
Behandlungsende	41	40,3 (8,8)	58	40,3 (7,2)	-0,0 [-3,2; 3,2]	0,991
Differenz zum Behandlungsbeginn	41	-3,4 (8,7)	58	-4,5 (6,9)	1,1 [-2,0; 4,2]	0,492
Nachbeobachtung	25	42,3 (7,1)	39	41,3 (9,1)	1,0 [-3,3; 5,3]	0,638
Differenz zum Behandlungsbeginn	25	-2,7 (5,7)	39	-3,9 (8,0)	1,1 [-2,5; 4,8]	0,536
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Behandlungsbeginn	180	42,7 (8,6)	179	43,0 (8,6)	-0,3 [-2,1; 1,5]	0,744
Behandlungsende	103	36,9 (9,7)	110	37,2 (9,4)	-0,3 [-2,9; 2,3]	0,823
Differenz zum Behandlungsbeginn	103	-5,2 (7,6)	110	-6,5 (9,1)	1,4 [-0,9; 3,6]	0,235
Nachbeobachtung	47	41,5 (9,3)	60	38,5 (9,1)	3,0 [-0,6; 6,5]	0,099
Differenz zum Behandlungsbeginn	47	-4,6 (9,7)	60	-6,9 (8,2)	2,3 [-1,1; 5,8]	0,181

Studie - Population Zeitpunkt	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib - Sorafenib)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	Mittelwert ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
AXIS - Erstlinientherapie mit Bevacizumab						
Behandlungsbeginn	30	42,6 (8,2)	29	43,8 (7,6)	-1,2 [-5,3; 2,9]	0,557
Behandlungsende	13	42,0 (6,7)	16	40,9 (8,9)	1,1 [-5,0; 7,3]	0,711
Differenz zum Behandlungsbeginn	13	-2,1 (8,3)	16	-4,0 (6,9)	1,9 [-3,9; 7,7]	0,512
Nachbeobachtung	0	-	0	-	-	-
AXIS - Erstlinientherapie mit Temsirolimus						
Behandlungsbeginn	11	44,0 (9,9)	13	36,3 (7,4)	7,7 [0,4; 15,1]	0,040
Behandlungsende	6	42,1 (10,7)	7	38,0 (7,6)	4,1 [-7,1; 15,3]	0,435
Differenz zum Behandlungsbeginn	6	-4,6 (8,2)	7	-0,6 (8,4)	-4,0 [-14,1; 6,2]	0,407
Nachbeobachtung	0	-	0	-	-	-

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

n = Anzahl der Patienten mit Werten

SD = Standardabweichung

a: 95 %- Konfidenzintervalle basieren auf einer t-Verteilung

b: p-Wert basiert auf einem 2-seitigen t-Test

Tabelle 4-41: Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15 um mindestens 5 Punkte - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/ N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
AXIS						
Gesamtpopulation	176/361	6,7	173/362	5,6	0,846 [0,685; 1,044]	0,059
Erstlinientherapie mit						
- einem Zytokin	56/126	12,9	57/125	8,5	0,858 [0,593; 1,241]	0,210
- Sunitinib	100/192	4,7	100/195	3,7	0,755 [0,571; 0,997]	0,023
- Bevacizumab	15/31	5,7	12/29	9,4	1,204 [0,561; 2,581]	0,681
- Temozolomid	5/12	-	4/13	-	1,325 [0,355; 4,943]	0,663
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0,0 \%$, p-Wert = 0,600						

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung im FKSI-15 um mehr als 4 Punkte

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

a: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Durch die unverblindete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der der Auswertung zugrundeliegende Patientendisposition sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.5 Verträglichkeit – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p data-bbox="355 327 1393 577">Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie plus einer 28-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben und mit Hilfe von MedDRA Version 13.1 kodiert. Die Schweregradbeurteilung eines unerwünschten Ereignisses erfolgte durch den Prüfarzt anhand der CTCAE Klassifikation Version 3.0 [88]. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit der Studienbehandlung wurde ebenfalls vom Prüfarzt beurteilt (Antwortmöglichkeiten: Ja/Nein). Unerwünschte Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang zur Studienbehandlung oder einer fehlenden Kausalitätsbewertung werden im Rahmen dieses Dossiers als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bezeichnet.</p> <p data-bbox="355 589 1393 647">Die Verträglichkeit wird im Rahmen dieses Dossiers durch folgende Parameter operationalisiert:</p> <ul data-bbox="403 658 1393 1093" style="list-style-type: none"> • Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse, • Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs, • Inzidenzrate von UEs mit CTCAE Grad ≥ 3, • Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs mit CTCAE Grad ≥ 3, • Inzidenzrate schwerwiegender UEs, • Zeit bis zum Erstaufreten eines schwerwiegenden UE, • Inzidenzrate von Therapieabbrüchen wegen UEs, • Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UEs, • Inzidenzrate von Therapieunterbrechungen wegen UEs, • Zeit bis zur ersten Therapieunterbrechung wegen eines UES • Inzidenzraten der häufigsten UEs (>25 %) auf dem Preferred Term Level <p data-bbox="355 1104 1393 1218">Inzidenzraten sind Raten von Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis aufgetreten ist. Im Studienbericht wurde für die Berechnung die jeweilige Gesamtzahl aller Patienten der betrachteten Behandlungsgruppe als Nenner gewählt (Anteil an Patienten mit dem betrachteten Parameter).</p> <p data-bbox="355 1229 1393 1344">Zur Korrektur der durch die unterschiedlichen mittleren Behandlungszeiten der Behandlungsgruppen entstandenen Verzerrung basiert der Vergleich der relativen Behandlungseffekte auf dem Verhältnis der Inzidenzdichten (d.h. Anzahl der Patienten mit einem Ereignis / Gesamtzahl der beobachteten Patientenmonate).</p> <p data-bbox="355 1355 1393 1447">De facto adjustiert dieses Inzidenzdichtenverhältnis das rohe relative Risiko (Inzidenzrate Axitinib / Inzidenzrate Sorafenib) durch Multiplikation des Verhältnisses der durchschnittlichen Behandlungszeiten von Sorafenib zu Axitinib.</p> <p data-bbox="355 1458 1393 1516">Ergänzt werden diese Parameter jeweils durch die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweils betrachteten Ereignisses in Tagen und wird berechnet als:</p> <p data-bbox="355 1527 1393 1619">Datum des Erstaufretens des betrachteten Ereignisses - Startdatum der Studienmedikation + 1 Patienten, welche bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation kein UE entwickelt haben, werden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	nein	nein*	nein	ja	niedrig**

* Analysen zur Verträglichkeit folgen standardmäßig nicht einem ITT-Prinzips, sondern werden gemäß der tatsächlich erfolgten Behandlung durchgeführt.

** Ausnahme Inzidenz von/Zeit bis zum Erstauftreten von Therapieabbrüchen wegen UE, Inzidenz von/Zeit bis Erstauftreten von Therapieunterbrechungen wegen UE. Für diese Parameter ist das Verzerrungspotential aufgrund der Offenheit der Studie als *hoch* anzusehen

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential als niedrig anzusehen.

Das Studienprotokoll nimmt weder Einschränkungen bei der Erhebung von unerwünschten Ereignissen vor noch sollten Ereignisse von besonderem Interesse gezielt erhoben werden. Für die Behandlung von potentiellen Nebenwirkungen wurde für die Axitinib-Behandlungsgruppe explizit auf das Vorgehen bei Hypertonie und Proteinurie und für die Sorafenib-Behandlungsgruppe explizit auf das Vorgehen bei Hypertonie und Hauttoxizitäten eingegangen.

Aus diesen Anweisungen im Studienprotokoll ergeben sich keine besonderen Verzerrungen für die Erfassung und Schweregradbeurteilung von unerwünschten Ereignissen durch die fehlende Verblindung des Prüfarztes.

Die Kausalitätsbewertung durch den Prüfarzt kann jedoch grundsätzlich durch die Kenntnis der Studienbehandlung beeinflusst sein. So kann ein möglicher kausaler Zusammenhang mit einer Axitinib-Behandlung alleine aufgrund einer erhöhten Achtsamkeit für potentielle Risiken eines neuen Wirkstoffs erfolgen, wohingegen die Kausalitätsbewertung eines Ereignisses im Rahmen einer Sorafenib Behandlung auf Basis der Fachinformation und einem größeren Erfahrungsschatz mit der Substanz erfolgen kann. Ausmaß und Richtung einer hieraus resultierenden potentiellen Verzerrung sind jedoch nur schwer beurteilbar. Bei den therapeutischen Entscheidungen des Prüfarztes bezüglich Unterbrechung und Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von UEs kann erwartet werden, dass bei einer neuen Substanz eher ein Abbruch erfolgt als bei einer bekannten Substanz.

Vor diesem Hintergrund werden die Inzidenzen von UAWs (i.e. UEs mit einem möglichem kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation) im Rahmen dieses Kapitels dargestellt,

werden jedoch nicht bei zum Nachweis des Zusatznutzens und seines Ausmaßes herangezogen.

Wie bereits oben erwähnt unterliegen auch die therapeutischen Entscheidungen des Prüfarztes einer potentiellen Beeinflussung durch die Kenntnis der Studienmedikation. Als Folge ist das Verzerrungspotential für die Parameter Inzidenzrate von Therapieunterbrechungen wegen UEs, Zeit bis zur ersten Therapieunterbrechung wegen UE, Inzidenzrate von Therapieabbrüchen wegen UE und Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines UEs aufgrund der Offenheit der Studie als *hoch* einzustufen.

Für alle anderen Parameter zur Verträglichkeit sind aufgrund der Offenheit der Studie keine relevanten Verzerrungen zu erwarten.

Die Verträglichkeitsanalyse erfolgte gemäß einem vor Auswertungsbeginn festgelegten Analyseplan, so dass der Studienbericht keine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung enthält. In die Auswertung eingeschlossen wurden alle Patienten, welche mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben.

Die Patienten wurden nach den internationalen üblichen Auswertungsprinzipien für Sicherheitsanalysen gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Studienmedikation analysiert [89]. Dies entspricht einem adäquaten Vorgehen bei Verträglichkeitsanalysen und führt deshalb nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotential der Studienergebnisse.

Zum Zeitpunkt der Endauswertung (Datenstand: 31.08.2010) war die Studie noch nicht abgeschlossen. Hierdurch ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse insbesondere bei Patienten mit guter Prognose bzw. gutem Ansprechen auf die jeweilige Studientherapie noch nicht abgeschlossen. Alle Patienten wiesen - vorbehaltlich eines vorzeitigen Therapieabbruchs bzw. Todes - einen Beobachtungszeitraum von mindestens 1 und maximal 23 Monaten auf. Dies führt zusammen mit der durch die Wirksamkeit gesteuerten Therapiedauer zu einer hohen Bandbreite an individuellen Beobachtungsfenstern für unerwünschte Ereignisse.

Durch die durchschnittlich über 1 Monat längere Behandlungszeit mit Axitinib (220,8 Tage) als mit Sorafenib (180,7 Tage) besteht für die Patienten in der Axitinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen als für Patienten der Sorafenib-Behandlungsgruppe (Tabelle 4-22).

Dies hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Parameter *Zeit bis zum Ersteintreten eines UESs*, da hier die individuellen Beobachtungszeiten bei der Analyse durch entsprechende Zensierung berücksichtigt werden. Für die Parameter zur Inzidenz ist der Einfluss jedoch nicht unerheblich:

Zufällig auftretende unerwünschte Ereignisse, welche insbesondere für das betrachtete Patientenkollektiv üblich sind, besitzen durch die durchschnittlich längere Beobachtungsdauer in der Axitinib-Behandlungsgruppe eine höhere Chance aufzutreten als in der Sorafenib-Behandlungsgruppe. Auch können so nicht mit der Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse häufiger in der Axitinib-Behandlungsgruppe auftreten.

Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf der Basis eines rohen relativen Risikos, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Axitinib zu Sorafenib berechnet wird, ist dadurch deutlich zuungunsten von Axitinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet.

Zur Korrektur dieser Verzerrung wird deshalb zur Quantifizierung der relativen Erkrankungsrisiken das Verhältnis der Inzidenzdichten der Axitinib-Behandlungsgruppe zur Sorafenib-Behandlungsgruppe verwendet. Die Inzidenzdichte für ein unerwünschtes Ereignis bestimmt sich dabei aus der Anzahl der Patienten mit diesem Ereignis geteilt durch die Summe aller individuellen Beobachtungszeiträume (d.h. Anzahl der Patienten multipliziert mit der durchschnittlichen Behandlungszeit).

Inzidenzdichten können als das durchschnittliche Erstauftreten eines Ereignisses innerhalb eines bestimmten Zeitraums interpretiert werden. Zu beachten ist hierbei, dass bei einer großen Varianz der Beobachtungszeiträume innerhalb einer Behandlungsgruppe Patienten mit langen Beobachtungszeiträumen den Nenner stark dominieren und so die Inzidenzdichte trotz einer hohen Anzahl an Ereignissen niedrig halten können.

Dieser Effekt ist sicherlich bei der Interpretation einer Inzidenzdichte für eine einzelne Behandlungsgruppe zu berücksichtigen, trifft bei der AXIS-Studie jedoch für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen zu. Für das in diesem Dossier betrachtete relative Verhältnis der Inzidenzdichten zueinander ist daraus jedoch keine relevante Verzerrung zu erwarten, da die Beobachtungszeiträume der beiden Behandlungsgruppen nur als Verhältnis der durchschnittlichen Behandlungsdauern in die Berechnung eingehen.

Eine alternative Herangehensweise zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen besteht in der Betrachtung der Dauer bis zum erstmaligen Eintreten eines UEs mit Hilfe von Kaplan-Meier-Methoden, welche robust gegenüber ungleicher Beobachtungsdauern sind.

Insgesamt ist bei Anwendung von Inzidenzdichtenverhältnisse für den Vergleich von UE-Raten das Verzerrungspotential für alle operationalisierten Parameter zur Verträglichkeit mit der Ausnahme der Parameter Inzidenzrate von Therapieunterbrechungen wegen UEs, Zeit bis zur ersten Therapieunterbrechung wegen UE, Inzidenzrate von Therapieabbrüchen wegen UE und Zeit bis zum Therapieabbruch als *niedrig* anzusehen.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Parameter	Axitinib			Sorafenib			RR	Axitinib vs. Sorafenib		
	Inzidenz			N	Inzidenz			Korr. faktor	IDV [95 % KI]	p- Wert
	N	n	%		n	%				
AXIS										
UEs	359	342	95,3	355	347	97,7	0,975	0,818	0,798 [0,687; 0,926]	0,003
Erstlinientherapie mit:										
- einem Zytokin	126	116	92,1	123	120	97,6	0,944	0,913	0,862 [0,668; 1,112]	0,253
- Sunitinib	190	184	96,8	190	185	97,4	0,995	0,730	0,726 [0,592; 0,890]	0,002
- Bevacizumab	31	30	96,8	29	29	100,0	0,968	0,929	0,899 [0,540; 1,498]	0,683
- Temsirolimus	12	12	100,0	13	13	100,0	1,000	0,782	0,782 [0,357; 1,715]	0,540
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0,0$ %, p-Wert = 0,717										
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	359	236	65,7	355	242	68,2	0,964	0,818	0,789 [0,660; 0,944]	0,010
Erstlinientherapie mit:										
- einem Zytokin	126	74	58,7	123	83	67,5	0,870	0,913	0,795 [0,581; 1,087]	0,151
- Sunitinib	190	131	68,9	190	125	65,8	1,048	0,730	0,765 [0,599; 0,977]	0,032
- Bevacizumab	31	21	67,7	29	23	79,3	0,854	0,929	0,793 [0,439; 1,434]	0,443
- Temsirolimus	12	10	83,3	13	11	84,6	0,985	0,782	0,771 [0,327; 1,814]	0,551
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0,0$ %, p-Wert = 0,998										
Schwerwiegende UEs	359	108	30,1	355	110	31,0	0,971	0,818	0,795 [0,609; 1,036]	0,090
UEs kausal für Therapieabbruch	359	33	9,2	355	46	13,0	0,709	0,818	0,581 [0,371; 0,908]	0,017
UEs kausal für Therapieunterbrechung	359	199	55,4	355	220	62,0	0,894	0,818	0,732 [0,604; 0,887]	0,001

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe,

n = Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis, % = Inzidenzrate ($100 * n/N$)

RR = relatives Risiko (Inzidenzrate Axitinib/Sorafenib), Korr. faktor = Korrekturfaktor

IDV = Inzidenzdichtenverhältnis Axitinib zu Sorafenib

95 % KI, p-Wert = 95 % Wald-Konfidenzintervalle und p-Wert (2-seitiger Test) basierend auf Least-Squared Means aus einer Poissonregression mit kumulativer Behandlungsdauer als offset.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Zeit bis zum Erstauftreten eines UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Parameter	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Tage)	Ereignis/N	Median (Tage)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
AXIS						
UEs	342/359	8	347/355	5	0,706 [0,607; 0,821]	<0,001
Erstlinientherapie mit						
- einem Zytokin	116/126	11	120/123	7	0,615 [0,474; 0,798]	<0,001
- Sunitinib	186/192	7	185/190	5	0,758 [0,617; 0,932]	0,004
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 34,3 \%$, p-Wert = 0,217						
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	236/359	106	242/355	67	0,811 [0,678; 0,971]	0,012
Erstlinientherapie mit						
- einem Zytokin	74/126	166	83/123	84	0,750 [0,548; 1,026]	0,036
- Sunitinib	133/192	96	125/190	70	0,909 [0,712; 1,161]	0,226
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0 \%$, p-Wert = 0,343						
Schwerwiegende UEs	108/359	192*	110/355	141*	0,854 [0,655; 1,114]	0,122
Therapieabbruch aufgrund eines UEs	33/359	-	46/355	-	0,631 [0,403; 0,988]	0,021
Therapieunterbrechung aufgrund eines UEs	234/359	91	237/355	37	0,794 [0,663; 0,952]	0,007

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Ereignis = Anzahl der Patienten mit UE

Median = Zeit bis zum Erstauftreten des UEs

p-Wert basiert auf einem 1-seitigen unstratifizierten Log-Rank Test

* Weniger als 50 % der Patienten mit einem Ereignis. Anstelle des Medians wird das 25 % Quantil berichtet.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zur Inzidenz von UAWs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Parameter	Axitinib			Sorafenib			Axitinib vs. Sorafenib			p-Wert
	Inzidenz			N	Inzidenz		RR	Korr. faktor	IDV [95 % KI]	
	N	n	%		n	%				
AXIS										
UAWs	359	325	90,5	355	336	94,6	0,956	0,818	0,783 [0,672; 0,912]	0,002
Erstlinientherapie mit:										
- einem Zytokin	126	110	87,3	123	115	93,5	0,934	0,913	0,853 [0,656; 1,107]	0,232
- Sunitinib	190	175	92,1	190	179	94,2	0,978	0,730	0,714 [0,579; 0,879]	0,001
- Bevacizumab	31	28	90,3	29	29	100,0	0,903	0,929	0,839 [0,499; 1,410]	0,508
- Temsirolimus	12	12	100,0	13	13	100,0	1,000	0,782	0,782 [0,357; 1,715]	0,540
Q-Test auf Heterogenität: I ² = 0,0 %, p-Wert = 0,754										
UAWs mit CTCAE Grad ≥ 3	359	177	49,3	355	189	53,2	0,926	0,818	0,758 [0,617; 0,930]	0,008
Erstlinientherapie mit:										
- einem Zytokin	126	64	50,8	123	70	56,9	0,893	0,913	0,815 [0,581; 1,144]	0,237
- Sunitinib	190	92	48,4	190	92	48,4	1,000	0,730	0,730 [0,547; 0,974]	0,033
- Bevacizumab	31	17	54,8	29	21	72,4	0,757	0,929	0,704 [0,371; 1,333]	0,281
- Temsirolimus	12	4	33,3	13	6	46,2	0,722	0,782	0,565 [0,159; 2,002]	0,377
Q-Test auf Heterogenität: I ² = 0,0 %, p-Wert = 0,920										
Schwerwiegende UAWs	359	44	12,3	355	43	12,1	1,012	0,818	0,828 [0,544; 1,261]	0,379
UAWs kausal für Therapieabbruch	359	14	3,9	355	29	8,2	0,477	0,818	0,391 [0,206; 0,739]	0,004
UAWs kausal für Therapieunterbrechung	359	168	46,8	355	195	54,9	0,852	0,818	0,697 [0,567; 0,857]	<0,001

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe,

n = Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis, % = Inzidenzrate (100 * n/N)

RR = relatives Risiko (Inzidenzrate Axitinib/Sorafenib), Korr. faktor = Korrekturfaktor

IDV = Inzidenzdichtenverhältnis Axitinib zu Sorafenib

95 % KI, p-Wert = 95 % Wald-Konfidenzintervalle und p-Wert (2-seitiger Test) basierend auf Least-Squared Means aus einer Poissonregression mit kumulativer Behandlungsdauer als offset.

Die Betrachtung der relativen Behandlungseffekte auf die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse erfolgt aufgrund der oben ausgeführten Verzerrungsaspekte auf Basis der Inzidenzdichtenverhältnisse von Axitinib zu Sorafenib. Werte unter 1 weisen auf eine geringere Rate an unerwünschten Ereignissen unter Axitinib, Werte über 1 weisen auf eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen unter Axitinib hin.

Verglichen mit Sorafenib behandelten Patienten besteht für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe ein um 20,2 % geringeres monatliches Risiko für ein unerwünschtes Ereignis. Dieser Effekt ist statistisch signifikant und weist keine Heterogenität unter den Erstlinienstrata auf (Tabelle 4-44). Für die Inzidenz von UAWs ergeben sich vergleichbare Resultate (Tabelle 4-46).

Die Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs ist für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe länger mit einem beobachteten signifikanten Hazard Ratio von 0,706 (95 % Konfidenzintervall [0,607; 0,821]) und zeigt keine Heterogenität zwischen den mit Sunitinib und mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten auf (Tabelle 4-45).

Verglichen mit Sorafenib behandelten Patienten besteht für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe ein um 21,1 % geringeres monatliches Risiko für ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 . Dieser Effekt ist statistisch signifikant und weist keine Heterogenität unter den Erstlinienstrata auf (Tabelle 4-44). Für die Inzidenz von UAWs mit CTCAE Grad ≥ 3 ergibt sich ein vergleichbares Resultat (Tabelle 4-46).

Des Weiteren treten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 in der Axitinib Gruppe deutlich später auf als in der Sorafenib Gruppe mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,811 (95 % Konfidenzintervall [0,678; 0,971]) wiederum ohne Heterogenität zwischen den mit Sunitinib und einem Zytokin vorbehandelten Patienten (Tabelle 4-45).

Verglichen mit Sorafenib behandelten Patienten besteht für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe ein um 20,5 % geringeres monatliches Risiko für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-44). Dieser Effekt verpasst die Signifikanzschwelle von 5 % nur knapp aufgrund der verglichen mit den unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 niedrigeren Inzidenz. Für die Inzidenz von schwerwiegenden UAWs ergibt sich ein vergleichbares Resultat (Tabelle 4-46).

Die Zeit bis zum Erstaufreten eines schwerwiegenden UEs ist für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe länger mit einem beobachteten nicht-signifikanten Hazard Ratio von 0,854 (95 % Konfidenzintervall [0,655; 1,114], Tabelle 4-45).

Für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe besteht verglichen mit Sorafenib behandelten Patienten ein um 41,9 % geringeres monatliches Risiko für einen Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-44). Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Bei einem Vergleich der Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UAWs ist dieser Effekt sogar noch deutlicher ausgeprägt (Tabelle 4-46).

Für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UEs sind aufgrund der niedrigen Inzidenzen weder Mediane noch 25 % Quantile berechenbar; das Hazard Ratio von 0,631 (95 % Konfidenzintervall [0,403; 0,988]) weist jedoch einen signifikanten Vorteil für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe aus (Tabelle 4-45).

Verglichen mit Sorafenib behandelten Patienten besteht für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe ein um 26,8 % geringeres monatliches Risiko für eine Unterbrechung der Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-44). Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Bei einem Vergleich der Inzidenzen von Unterbrechungen der Studienbehandlung aufgrund von UAWs ist dieser Effekt sogar noch deutlicher ausgeprägt (Tabelle 4-46).

Die Zeit bis zu einer erstmaligen Therapieunterbrechung ist für die Patienten der Axitinib-Behandlungsgruppe länger mit einem beobachteten signifikanten Hazard Ratio von 0,794 (95 % Konfidenzintervall [0,663; 0,952], Tabelle 4-45).

Zusammengefasst führt Axitinib verglichen mit Sorafenib generell zu niedrigeren monatlichen UE-Raten und deutlich späterem Eintritt von unerwünschten Ereignissen. Insbesondere unerwünschte Ereignisse mit einem höheren Schweregrad treten deutlich später auf.

Auf der Ebene ausgewählter UAWs werden im Rahmen der Zulassung Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue, Dysphonie, Übelkeit, verminderter Appetit und das Hand-Fuß Syndrom als häufigsten UAWs von Axitinib besonders herausgestellt. Für die Aufnahme in diese Liste wurde dabei von der europäischen Zulassungsbehörde einen Schwellenwert einer Inzidenz von über 20 % herangezogen [90].

Für den Vergleich des Risikoprofils von Axitinib und Sorafenib wurden aus diesem Grunde auf der Preferred Term Ebene diejenigen unerwünschten Ereignisse ausgewählt, deren Inzidenzrate in der AXIS-Studie entweder für die Axitinib- oder die Sorafenib-Behandlungsgruppe einen Schwellenwert von 20 % überstieg. Dabei wurden folgende 9 Ereignisse identifiziert:

- Alopezie (Schwellenwert nur für Sorafenib überschritten)
- Appetit vermindert
- Ausschlag (Schwellenwert nur für Sorafenib überschritten)
- Diarrhoe
- Dysphonie (Schwellenwert nur für Axitinib überschritten)
- Fatigue
- Hand-Fuß-Syndrom

- Hypertonie
- Übelkeit (Schwellenwert nur für Axitinib überschritten)

Die monatlichen Risiken für diese unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse zur Inzidenz ausgewählter UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Parameter	Axitinib			Sorafenib			RR	Korr. faktor	Axitinib vs. Sorafenib		p-Wert
	Inzidenz			Inzidenz					IDV [95 % KI]		
	N	n	%	N	n	%					
Alopezie	359	14	3,9	355	115	32,4	0,120	0,818	0,099 [0,057; 0,172]	<0,001	
Appetit vermindert	359	123	34,3	355	101	28,5	1,204	0,818	0,986 [0,757; 1,282]	0,914	
Ausschlag	359	45	12,5	355	112	31,5	0,397	0,818	0,325 [0,230; 0,460]	<0,001	
Diarrhoe	359	197	54,9	355	189	53,2	1,031	0,818	0,844 [0,691; 1,030]	0,095	
Dysphonie	359	111	30,9	355	48	13,5	2,287	0,818	1,871 [1,334; 2,626]	<0,001	
Fatigue	359	140	39,0	355	112	31,5	1,236	0,818	1,012 [0,789; 1,297]	0,928	
Hand-Fuß-Syndrom	359	98	27,3	355	181	51,0	0,535	0,818	0,438 [0,343; 0,560]	<0,001	
Hypertonie	359	145	40,4	355	103	29,0	1,392	0,818	1,139 [0,885; 1,467]	0,312	
Übelkeit	359	116	32,3	355	77	21,7	1,490	0,818	1,219 [0,914; 1,626]	0,178	

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe,

n = Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis, % = Inzidenzrate (100 * n/N)

RR = relatives Risiko (Inzidenzrate Axitinib/Sorafenib), Korr. faktor = Korrekturfaktor

IDV = Inzidenzdichtenverhältnis Axitinib zu Sorafenib

95 % KI, p-Wert = 95 % Wald-Konfidenzintervalle und p-Wert (2-seitiger Test) basierend auf Least-Squared Means aus einer Poissonregression mit kumulativer Behandlungsdauer als offset.

Tabelle 4-48: Ergebnisse zur Inzidenz ausgewählter UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Parametert	Axitinib			Sorafenib			Axitinib vs. Sorafenib			
	Inzidenz			N	Inzidenz		RR	Korr. faktor	IDV [95 % KI]	p-Wert
	N	n	%		n	%				
Alopezie	359	0	0,0	355	0	0,0	-	-	-	-
Appetit vermindert	359	18	5,0	355	13	3,7	1,369	0,818	1,121 [0,549; 2,287]	0,755
Ausschlag	359	1	0,3	355	14	3,9	0,071	0,818	0,058 [0,08; 0,440]	0,006
Diarrhoe	359	38	10,6	355	26	7,3	1,445	0,818	1,183 [0,718; 1,948]	0,510
Dysphonie	359	0	0,0	355	0	0,0	-	-	-	-
Fatigue	359	41	11,4	355	18	5,1	2,252	0,818	1,843 [1,059; 3,208]	0,031
Hand-Fuß-Syndrom	359	18	5,0	355	57	16,0	0,312	0,818	0,256 [0,150; 0,434]	<0,001
Hypertonie	359	56	15,6	355	39	11,0	1,420	0,818	1,162 [0,772; 1,749]	0,472
Übelkeit	359	9	2,5	355	4	1,1	2,225	0,818	1,821 [0,561; 5,913]	0,319

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe,

n = Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis, % = Inzidenzrate (100 * n/N)

RR = relatives Risiko (Inzidenzrate Axitinib/Sorafenib), Korr. faktor = Korrekturfaktor

IDV = Inzidenzdichtenverhältnis Axitinib zu Sorafenib

95 % KI, p-Wert = 95 % Wald-Konfidenzintervalle und p-Wert (2-seitiger Test) basierend auf Least-Squared Means aus einer Poissonregression mit kumulativer Behandlungsdauer als offset.

Zugunsten von Axitinib kann eine signifikante Reduktion des monatlichen UE-Risikos für Alopezie (Risikoreduktion um 90,1 %), Ausschlag (Risikoreduktion um 67,5 %) und Hand-Fuß-Syndrom (Risikoreduktion um 56,2 %) beobachtet werden. Dieser signifikante Vorteil von Axitinib lässt sich für die Ereignisse Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom ebenfalls für Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 beobachten. Für Alopezie waren alle dokumentierten Ereignisse vom CTCAE Grad 1 oder 2.

Ein bei Axitinib geringeres, aber statistisch nicht signifikantes monatliches UE-Risiko lag für Diarrhoe (Risikoreduktion um 15,6 %) vor. Für Diarrhoen mit einem CTCAE Grad ≥ 3 konnte bei Axitinib ein erhöhtes, statistisch nicht signifikantes UE-Risiko beobachtet werden (Risikoerhöhung um 18,3 %).

Ein vergleichbares UE-Risiko kann für verminderten Appetit (Risikoreduktion bei Axitinib um 1,4 %) und Fatigue (Risikoerhöhung bei Axitinib um 1,2 %) beobachtet werden, wohingegen für die entsprechenden Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 ein bei Axitinib nicht signifikantes erhöhtes monatliches UE-Risiko für das Ereignis Appetit vermindert (Risikoerhöhung um 12,1 %) und ein signifikant erhöhtes monatliches UE-Risiko für Fatigue (Risikoerhöhung um 84,3 %) beobachtet wurde.

Ein bei Axitinib erhöhtes, aber statistisch nicht signifikantes monatliches UE-Risiko lag für Übelkeit (Risikoerhöhung um 21,9 %) und Hypertonie (Risikoerhöhung um 13,9 %) vor. Für die entsprechenden Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 ergaben sich für Axitinib ebenfalls statistisch nicht signifikante erhöhte Erkrankungsrisiken für Übelkeit (Risikoerhöhung um 82,1 %) und Hypertonie (Risikoerhöhung um 16,2 %). Hierbei ist zu beachten, dass die geringe absolute Inzidenz von Übelkeit mit CTCAE Grad ≥ 3 (Axitinib: 9 Ereignisse vs. Sorafenib: 4 Ereignisse) eine äußerst spärliche Grundlage für einen verlässlichen Vergleich von Axitinib und Sorafenib bezüglich Übelkeit bildet.

Eine deutliche und statistisch signifikante Erhöhung des monatlichen UE-Risikos der Axitinib-Patienten wurde für Dysphonie (Risikoerhöhung um 87,1 %) beobachtet. Alle Dysphonie Ereignisse waren vom CTCAE Grad 1 oder 2.

Die korrespondierenden Kaplan-Meier Analysen der Zeit bis zum Ersteintritt der betrachteten Ereignisse bestätigen im Wesentlichen die auf Inzidenzdichtenverhältnissen basierten Hazard Ratios (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Zeit bis zum Erstauftreten ausgewählter UEs - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	25 % Quantil (Tage)	Ereignis/N	25 % Quantil (Tage)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Alopezie	14/359	-	115/355	72	0,089 [0,051; 0,154]	<0,001
Appetit vermindert	123/359	88	101/355	112	1,154 [0,887; 1,501]	0,857
Ausschlag	45/359	-	112/355	23	0,326 [0,231; 0,461]	<0,001
Diarrhoe	197/359	50	189/355	29	0,877 [0,718; 1,071]	0,100
Dysphonie	111/359	71	48/355	-	2,417 [1,723; 3,392]	1,000
Fatigue	140/359	36	112/355	83	1,235 [0,963; 1,583]	0,953
Hand-Fuß-Syndrom	98/359	134	181/355	14	0,383 [0,299; 0,491]	<0,001
Hypertonie	145/359	24	103/355	62	1,449 [1,126; 1,866]	0,998
Übelkeit	116/359	103	77/355	271	1,459 [1,093; 1,946]	0,995

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Ereignis = Anzahl der Patienten mit UE

Median = Zeit bis zum Erstauftreten des UEs

p-Wert basiert auf einem 1-seitigen unstratifizierten Log-Rank Test

Anhand der am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind trotz ihres ähnlichen Wirkprinzips quantitative und qualitative Unterschiede der Nebenwirkungsprofile von Axitinib und Sorafenib zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.6 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 4.3.1.3.3.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Wie in Kapitel 4.2.5.5 dargelegt war die AXIS-Studie nicht für eine Untersuchung auf potentielle Effektmodifikatoren durch Subgruppenanalysen angelegt.

Nachdem die für die Nutzenbewertung zu betrachtende Zielpopulation der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten eine Teilmenge der Gesamtstudienpopulation darstellen, werden zur besseren Rezeption der Studienergebnisse durchgeführte Subgruppenanalysen zu den Erstlinienstrata im Rahmen der Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte dargestellt und diskutiert.

Als ergänzende Information werden in diesem Kapitel Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-50: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/ N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert*
AXIS - Gesamtpopulation						
Weiblich	46/96	10,1	67/104	3,0	0,427 [0,287; 0,633]	<0,001
Männlich	146/265	6,6	143/258	4,9	0,825 [0,654; 1,039]	0,052
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 87,4 \%$, p-Wert = 0,005						
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Weiblich	10/31	15,7	25/38	4,6	0,155 [0,062; 0,390]	<0,001
Männlich	40/95	10,9	44/87	8,2	0,628 [0,407; 0,970]	0,018
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Weiblich	28/50	6,6	34/54	2,9	0,564 [0,336; 0,947]	0,014
Männlich	89/144	4,7	86/141	4,6	0,842 [0,626; 1,134]	0,131

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

*: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Die Behandlungseffekte auf das progressionsfreie Überleben unterscheiden sich in der Gesamtstudienpopulation signifikant zwischen den Geschlechtern (Tabelle 4-50): Frauen scheinen deutlich mehr von Axitinib zu profitieren als Männer (Hazard Ratio Frauen: 0,427 vs. Hazard Ratio Männer: 0,825). Diese beobachtete Heterogenität ist signifikant ($I^2 = 87,4\%$, Q-Test p-Wert: 0,005). Für Subgruppen der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten ergibt sich ein ähnliches Bild.

Das Patientenalter hingegen scheint die Behandlungseffekte auf das progressionsfreie Überleben nicht zu beeinflussen (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Monat)	Ereignis/ N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert*
AXIS - Gesamtpopulation						
Unter 65 Jahre	133/238	6,5	145/238	4,7	0,677 [0,534; 0,859]	<0,001
65 Jahre und mehr	59/123	9,3	65/124	4,7	0,694 [0,485; 0,993]	0,022
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0 \%$, p-Wert = 0,910						
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Unter 65 Jahre	37/88	12,0	48/85	6,5	0,494 [0,318; 0,767]	<0,001
65 Jahre und mehr	13/38	13,7	21/40	7,2	0,375 [0,181; 0,777]	0,003
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Unter 65 Jahre	77/124	4,7	81/125	3,4	0,716 [0,523; 0,979]	0,018
65 Jahre und mehr	40/70	6,3	39/70	4,0	0,806 [0,515; 1,263]	0,171

Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Ereignis = Anzahl der Patienten mit Progression oder Tod

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

*: p-Wert basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Gesamtüberleben

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach Geschlecht - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Tod/N	Median (Monat)	Tod/N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert*
AXIS - Gesamtpopulation						
Weiblich	55/96	21,0	66/104	19,0	0,796 [0,554; 1,143]	0,108
Männlich	156/265	20,0	148/258	19,4	1,049 [0,838; 1,314]	0,663
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 37,9 \%$, p-Wert = 0,204						
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Weiblich	11/31	29,4	20/38	25,4	0,481 [0,227; 1,017]	0,025
Männlich	40/95	31,6	37/87	34,5	1,032 [0,658; 1,619]	0,555
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Weiblich	31/50	17,8	38/54	16,2	0,792 [0,490; 1,280]	0,171
Männlich	100/144	14,2	93/141	16,7	1,094 [0,825; 1,451]	0,734

Datenstand: 01.11.2011

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

*: p-Werte basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach Alter - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie - Population	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Tod/N	Median (Monat)	Tod/N	Median (Monat)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert*
AXIS - Gesamtpopulation						
Unter 65 Jahre	134/238	21,7	138/238	19,0	0,920 [0,725; 1,167]	0,247
65 Jahre und mehr	77/123	15,2	76/124	19,8	1,067 [0,777; 1,466]	0,655
Q-Test auf Heterogenität: $I^2 = 0 \%$, p-Wert = 0,464						
AXIS - Erstlinientherapie mit einem Zytokin						
Unter 65 Jahre	33/88	31,6	34/85	34,5	0,865 [0,536; 1,397]	0,278
65 Jahre und mehr	18/38	24,5	23/40	24,0	0,794 [0,427; 1,477]	0,232
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib						
Unter 65 Jahre	81/124	17,8	87/125	15,2	0,887 [0,655; 1,202]	0,221
65 Jahre und mehr	50/70	12,8	44/70	18,9	1,280 [0,852; 1,922]	0,883

Datenstand: 01.11.2011

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

*: p-Werte basiert auf einem 1-seitigen, unstratifizierten Log-Rank Test

Weder für Geschlecht (Tabelle 4-52) noch für das Patientenalter (Tabelle 4-53) sind unterschiedliche Behandlungseffekte auf das Gesamtüberleben nachweisbar.

4.3.1.3.7 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.

In der Zusammenfassung ergeben sich aus der AXIS-Studie für die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte folgende Ergebnisse:

Progressionsfreies Überleben

Für die Studienpopulation weist Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bezüglich des progressionsfreien Überlebens ein mit dem Hazard Ratio operationalisierten signifikanten Behandlungseffekt von 0,665 auf (95 % Konfidenzintervall [0,544; 0,812]).

Trotz einer beobachteten Heterogenität (I^2 : 54,9 %, p-Wert Q-Test: 0,084) besteht in Anlehnung an die vom IQWiG beschriebenen Methoden [87] nur ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den beiden Subgruppen der mit Sunitinib und einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Zudem beträgt die Studienpopulation zu einem Prozentsatz von über 80 % aus Patienten der Zulassungspopulation, so dass obiger Effekt für die Zulassungspopulation herangezogen werden kann.

Für die beiden Subgruppen der Zulassungspopulation ergeben sich für Axitinib im Vergleich zu Sorafenib folgende Behandlungseffekte:

Für die Subgruppe der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der AXIS-Studie ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib (Hazard Ratio: 0,464; 95 % Konfidenzintervall [0,318; 0,676]).

Für die Subgruppe der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten ergibt sich bezüglich des progressionsfreien Überlebens aus der AXIS-Studie ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib (Hazard Ratio: 0,741; 95 % Konfidenzintervall [0,573; 0,958]).

Objektive Ansprechrate

Für die Gesamtstudienpopulation ergab sich für die objektive Ansprechrate ein signifikanter Vorteil von Axitinib gegenüber Sorafenib, welcher sich in einem erhöhten relativen Risiko (einer erhöhten Wahrscheinlichkeit) einer positiven Tumorantwort von 2,056 und einem 95 % Konfidenzintervall von [1,408; 3,003] ausdrückt. Eine Heterogenität der Behandlungseffekte in den Erstlinienstrata wurde nicht beobachtet (I^2 : 0 %, p-Wert Q-Test: 0,531), so dass dieser Effekt für die Zulassungspopulation herangezogen wird.

Für Patienten mit einer Zytokin Vorbehandlung betrug das relative Risiko einer positiven Tumorantwort 2,392 (95 % Konfidenzintervall [1,434; 3,992]).

Für Patienten mit einer Sunitinib Vorbehandlung betrug das relative Risiko einer positiven Tumorantwort 1,477 auf (95 % Konfidenzintervall [0,792; 2,754]).

Gesamtüberleben

Für die Studienpopulation weist Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bezüglich des Gesamtüberlebens ein mit dem Hazard Ratio operationalisierten nicht signifikanten Behandlungseffekt von 0,969 auf (95 % Konfidenzintervall [0,800; 1,174]).

Es wurde ein Hinweis auf eine Heterogenität zwischen den Erstlinienstrata beobachtet (I^2 : 53,4 %, p-Wert Q-Test: 0,092). Eine Beurteilung der Relevanz der Heterogenität für die im Dossier betrachteten Zielpopulation ist mit dem bei der Zulassung vorhandenen Datenstand nicht abschließend durchführbar.

In Anlehnung an die vom IQWiG beschriebenen Methoden [87] besteht aufgrund der derzeitigen Datenlage nur ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den beiden Subgruppen der mit Sunitinib und einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Desweiteren entspricht die Studienpopulation zu einem Prozentsatz von über 80 % aus Patienten der Zulassungspopulation, so dass obiger Effekt für die Zulassungspopulation herangezogen werden kann.

Für Patienten mit einer Zytokin-Vorbehandlung weist Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bezüglich des Gesamtüberlebens ein mit dem Hazard Ratio operationalisierten nicht signifikanten Behandlungseffekt von 0,813 auf (95 % Konfidenzintervall [0,555; 1,191]).

Für Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung weist Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bezüglich des Gesamtüberlebens ein mit dem Hazard Ratio operationalisierten nicht signifikanten Behandlungseffekt von 0,997 auf (95 % Konfidenzintervall [0,782; 1,270]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Während der gesamten Beobachtungsphase ist für den FKSI-DRS in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen nur ein geringfügiges Abfallen im FKSI-DRS von Studienbeginn bis zum Behandlungsende zu beobachten. Hierbei unterscheiden sich die Mittelwertverläufe in den Erstlinienstrata nur marginal von dem Verlauf in der Gesamtstudienpopulation.

In der Axitinib-Behandlungsgruppe traten relevante Verschlechterungen im FKSI-DRS etwas später als in der Sorafenib-Behandlungsgruppe auf, was sich in einem Hazard Ratio von 0,873 (95 % Konfidenzintervall [0,702; 1,087]) und einem Unterschied im Median von 8,3 Monate (Axitinib) versus 6,4 Monate (Sorafenib) ausdrückt. Dieser Effekt erreicht im einseitigen unstratifizierten Log-Rank Test keine statistische Signifikanz; eine Heterogenität des Effekts in den Erstlinienstrata kann nicht beobachtet werden (p-Wert Q-Test: 0,422).

Für den Verlauf des FKSI-15-Scores ergibt sich ein vergleichbares Bild.

Verträglichkeit

Der Vergleich von Axitinib zu Sorafenib bezüglich ihrer Verträglichkeit wird aufgrund der zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume anhand des Verhältnisses ihrer Inzidenzdichten durchgeführt.

Eine zusammenfassende Darstellung ist in Tabelle 4-54 enthalten.

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit (Inzidenz) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Axitinib			Sorafenib			Axitinib vs. Sorafenib Behandlungseffekt [95 % KI]
	Inzidenz			Inzidenz			
	N	n	%	N	n	%	
UEs	359	342	95,3	355	347	97,7	0,798 [0,687; 0,926]
UEs mit CTCAE Grad \geq 3	359	236	65,7	355	242	68,2	0,789 [0,660; 0,944]
Schwerwiegende UEs	359	108	30,1	355	110	31,0	0,795 [0,609; 1,036]
UEs kausal für Therapieabbruch	359	33	9,2	355	46	13,0	0,581 [0,371; 0,908]
UEs kausal für Therapieunterbrechung	359	199	55,4	355	220	62,0	0,732 [0,604; 0,887]

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe,

n = Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis, % = Inzidenzrate ($100 * n/N$)

Behandlungseffekt = Inzidenzdichtenverhältnis Axitinib zu Sorafenib

95 % KI = 95 % Wald-Konfidenzintervalle basierend auf Least-Squared Means aus einer Poissonregression mit kumulativer Behandlungsdauer als offset.

Es wurden keine Hinweise auf Heterogenitäten zwischen den Erstlinientherapien in den Behandlungseffekten für die unerwünschten Ereignisse ($I^2=0,0$ %, p-Wert Q-Test: 0,717) bzw. unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad \geq 3 ($I^2=0,0$ %, p-Wert Q-Test: 0,998) beobachtet.

Die beobachteten Behandlungseffekte der Gesamtstudienpopulation können somit direkt auf die Zulassungspopulation der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten übertragen werden.

Des Weiteren traten die betrachteten UEs in der Axitinib-Behandlungsgruppe deutlich später auf als in der Sorafenib-Gruppe wie in Tabelle 4-55 dargestellt ist. Die auf Basis der Kaplan-Meier-Analysen bestimmten Hazard Ratios ergeben ein ähnliches Bild wie die dazu

korrespondierenden Hazard Ratios der Analyse auf Basis von Inzidenzdichtenverhältnisse und untermauern damit diese Analysen.

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit (Zeit bis Ersteintreten) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Axitinib		Sorafenib		Behandlungseffekt (Axitinib vs. Sorafenib)	
	Ereignis/ N	Median (Tage)	Ereignis/N	Median (Tage)	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
UEs	342/359	8	347/355	5	0,706 [0,607; 0,821]	<0,001
UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	236/359	106	242/355	67	0,811 [0,678; 0,971]	0,012
Schwerwiegende UEs	108/359	192*	110/355	141*	0,854 [0,655; 1,114]	0,122
Therapieabbruch aufgrund eines UEs	33/359	-	46/355	-	0,631 [0,403; 0,988]	0,021
Therapieunterbrechung aufgrund eines UEs	234/359	91	237/355	37	0,794 [0,663; 0,952]	0,007

N = Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Ereignis = Anzahl der Patienten mit UE

Median = Zeit bis zum Erstauftreten des UEs

p-Wert basiert auf einem 1-seitigen unstratifizierten Log-Rank Test

* Weniger als 50 % der Patienten mit einem Ereignis. Anstelle des Medians wird das 25 % Quantil berichtet.

Auf der Ebene der am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignissen kann zugunsten von Axitinib eine signifikante Reduktion des monatlichen UE-Risikos für Alopezie (Risikoreduktion um 90,1 %), Ausschlag (Risikoreduktion um 67,5 %) und Hand-Fuß-Syndrom (Risikoreduktion um 56,2 %) beobachtet werden. Dieser signifikante Vorteil von Axitinib lässt sich für die Ereignisse Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom ebenfalls für Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 beobachten. Für Alopezie waren alle dokumentierten Ereignisse vom CTCAE Grad 1 oder 2.

Ein vergleichbares nicht signifikantes UE-Risiko kann für Fatigue (Risikoerhöhung bei Axitinib um 1,2 %) beobachtet werden, wohingegen für Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 ein signifikant erhöhtes monatliches UE-Risiko (Risikoerhöhung um 84,3 %) beobachtet wurde.

Eine deutliche und statistisch signifikante Erhöhung des monatlichen UE-Risikos der Axitinib Patienten wurde für Dysphonie (Risikoerhöhung um 87,1 %) beobachtet. Alle dokumentierten Dysphonie Ereignisse wiesen einen CTCAE Grad von maximal 2 auf.

Anhand der am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind trotz ihres ähnlichen Wirkprinzips quantitative und qualitative Unterschiede der Nebenwirkungsprofile von Axitinib und Sorafenib zu beobachten.

4.3.2 Weitere Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **Everolimus** für folgende Patientenpopulationen beschrieben:

- erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versagen von vorangegangener Erstlinientherapie mit Sunitinib.

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. Benennen Sie

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Die Studien von Pfizer mit Axitinib sind in Kapitel 4.3.1.1.1 beschrieben. Pfizer hat weder Studien mit Everolimus durchgeführt noch sich an einer solchen Studie finanziell beteiligt (Stand September 2012).

Sorafenib wurde als Vergleichstherapie in Studien mit Axitinib eingesetzt. Diese sind unter 4.3.1.1.1 genannt. Darüber hinaus gibt es eine von Pfizer durchgeführte Studie [91] (INTORSECT-Studie, NCT00474786, siehe auch Anhang 4-B), in der die Wirksamkeit von Temsirolimus im Vergleich zu Sorafenib bei Patienten nach Versagen einer Erstlinienbehandlung mit Sunitinib untersucht wird. Erste Ergebnisse sind bisher (Stand September 2012) nur in Form einer Pressemitteilung veröffentlicht worden [92]. Diese Studie ist für das vorliegende Dossier nicht relevant.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Für die Patientenpopulation, die mit Sunitinib vorbehandelt sind, muss ein indirekter Vergleich für den Nachweis des Zusatznutzens und dessen Ausmaßes mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus durchgeführt werden. Daher wurde eine Literaturrecherche zu Everolimus und dem Brückenkomparator zur Identifikation geeigneter Studien (siehe Anhang 4-A) durchgeführt. Die Auswahl erfolgte für Everolimus und Sorafenib nach folgenden Ein-/Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-56: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Everolimus

E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Erstlinientherapie	A1
E2	Vorbehandlung mit Sunitinib	A2
E3	Intervention: Everolimus (Afinitor / RAD-001 / SDZ-RAD)	A3
E4	Daten aus randomisierter, kontrollierter Studie: Daten aus Vollpublikation zur Studie vorläufig publizierte Daten im Fall, dass keine Vollpublikation vorliegt	A4
E5	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse 	A5

Tabelle 4-57: Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifizierung geeigneter Studien zu Sorafenib

E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Erstlinientherapie	A1
E2	Intervention: Sorafenib (Nexavar / Bay-43-9006)	A2
E3	Kontrolle: Placebo	A3
E4	Erste-Hand-Daten aus randomisierter, kontrollierter Studie; keine Reviews	A4
E5	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • progressionsfreies Überleben • objektive Ansprechrates • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse 	A5

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche zu Everolimus

431 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach diesen Kriterien zunächst anhand des Abstracts beurteilt, potentiell relevante Publikationen anschließend im Volltext beschafft und evaluiert. Nachfolgendes Flussdiagramm (Abbildung 9) illustriert den Verlauf der Recherche.

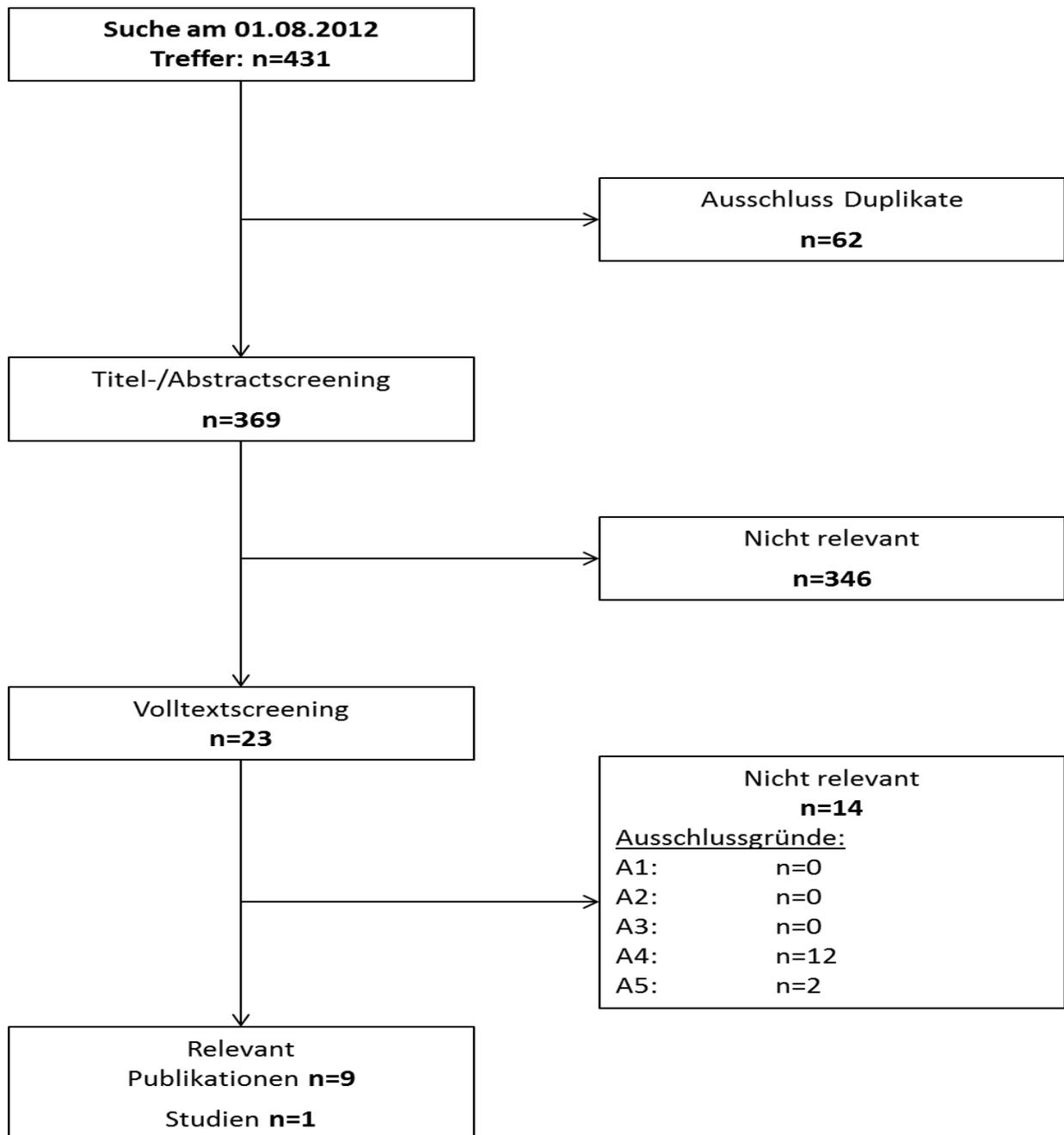


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Everolimus für indirekte Vergleiche

Es konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie für die für Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die mit Everolimus behandelt wurden, identifiziert werden. Da randomisierte, kontrollierte Studien den höchsten Standard medizinisch-statistischer Evidenz liefern, wurde auf eine weiterführende Suche nach Studien geringerer Aussagekraft verzichtet.

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche zu Sorafenib

817 Treffer der Literaturrecherche wurden nach Eliminierung von Duplikaten nach diesen Kriterien zunächst anhand des Abstracts beurteilt, potentiell relevante Publikationen anschließend im Volltext beschafft und evaluiert. Nachfolgendes Flussdiagramm (Abbildung 10) illustriert den Verlauf der Recherche:

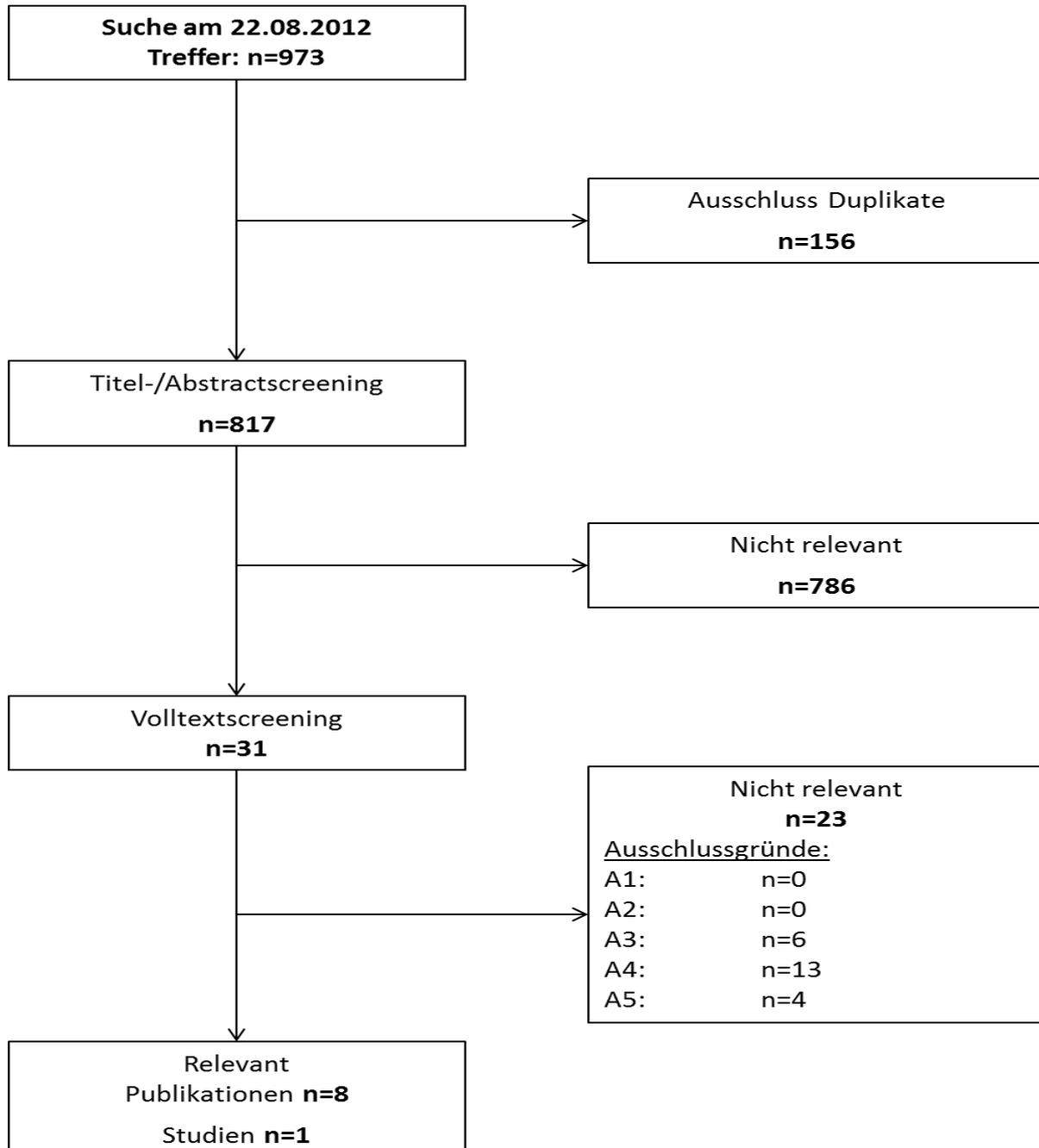


Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Sorafenib für indirekte Vergleiche

Es konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie für den Brückenkomparator Sorafenib identifiziert werden. Da randomisierte, kontrollierte Studien den höchsten Standard medizinisch-statistischer Evidenz liefern, wurde auf eine weiterführende Suche nach Studien geringerer Aussagekraft verzichtet.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 stellen die im Rahmen der Studienregisterrecherche identifizierten und für einen indirekten Vergleich relevanten Studien mit Everolimus bzw. Sorafenib dar.

Tabelle 4-58: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – in RCT für indirekte Vergleiche [Everolimus]

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
RECORD-1	clinicaltrials.gov (NCT00410124) [93]	nein	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Tabelle 4-59: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – in RCT für indirekte Vergleiche [Sorafenib]

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
TARGET	clinicaltrials.gov (NCT00073307) [94], International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [95]	nein	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Tabelle 4-60 stellt den Studienpool der RCT mit Everolimus und Sorafenib für den indirekten Vergleich dar.

Tabelle 4-60: Studienpool – in RCT für indirekte Vergleiche [Everolimus, Sorafenib]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
RECORD-1	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov (NCT00410124) [93]	ja [96-104]
TARGET	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov (NCT00073307) [94], International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [95]	ja [105-107]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-61: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
RECORD-1	nein	nein	ja	nein	ja (NCT00410124) [93]	ja [96-104]
TARGET	nein	nein	ja	nein	ja [94, 95]	Ja [105-107]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AXIS	ja	ja	nein	ja [8, 9]	ja [71-73]	Ja [108]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Als Ergebnis der Literaturrecherche ergaben sich 3 potentiell für einen indirekten Vergleich geeignete Studien: die AXIS-Studie (Vergleich Axitinib und Sorafenib), die TARGET-Studie (Vergleich Sorafenib und Placebo) und die RECORD-1-Studie (Vergleich Everolimus und Placebo). Dies entspricht der Studienlage des bereits vor Dossiererstellung angefertigten indirekten Vergleichs [66].

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.

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AXIS	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie mit entweder Sunitinib, Bevacizumab (+ Interferon alpha), Temsirolimus oder Zytokinen	Axitinib (n=361) Sorafenib (n=362)	<p><u>Screening:</u> Maximal 28 Tage</p> <p><u>Behandlung:</u> Bis zum ersten Eintreten eines Progresses, des Todes, einer unzumutbaren Toxizität oder auf Patientenwunsch</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> 28 Tage nach Behandlungsende</p> <p><u>Nachbeobachtung Überleben und Folgetherapien:</u> Mindestens 3 Jahre nach Behandlungsbeginn (Randomisierung) oder bis zum Tod</p>	<p><u>Länder:</u> Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Slowakische Republik, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA</p> <p><u>Zeitraum:</u> Laufende Studie</p> <p>Rekrutierung: September 2008 - Juli 2010</p> <p>Rekrutierung abgeschlossen</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> PFS</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, objektive Ansprechrte, Lebensqualität (FKSI, EQ-5D) , Unerwünschte Ereignisse</p>

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TARGET	RCT, offen, parallel, doppelblind	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (ohne seltene Untergruppen) nach einer vorangegangenen systemischen Therapie innerhalb der letzten 1 bis 8 Monate (zielgerichtete VEGF- Rezeptorinhibitoren ausgeschlossen)	Sorafenib + BSC (n = 451) Placebo + BSC (n = 452)	<u>Behandlung:</u> Bis zum ersten Eintreten eines Progresses, des Todes, einer unzumutbaren Toxizität oder auf Patientenwunsch <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach Behandlungsende <u>Nachbeobachtung Überleben:</u> Bis zum Studienende (September 2006) oder Tod	<u>Länder:</u> Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Ukraine, Ungarn, USA <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: Dezember 2003 Studienende: September 2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS, objektive Ansprechrate, Lebensqualität (FKSI-10, FACT-G) , Unerwünschte Ereignisse
RECORD-1	RCT, offen, parallel, doppelblind	Patienten im Alter von 18-85 Jahre mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente nach vorangegangener Tumorprogression unter/nach einer vorangegangenen Sunitinib und/oder Sorafenib Therapie (Vorbehandlung mit mTOR- Inhibitoren sind ausgeschlossen)	Everolimus + BSC (n = 277) Placebo + BSC (n = 139)	<u>Behandlung:</u> Bis zum ersten Eintreten eines Progresses, des Todes, einer unzumutbaren Toxizität oder auf Patientenwunsch <u>Nachbeobachtung Überleben:</u> Mindestens 2 Jahre nach Behandlungsbeginn oder bis zum Tod	<u>Länder:</u> Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, USA <u>Zeitraum:</u> Studienbeginn: November 2006 Studienende: November 2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, ORR, Lebensqualität (FKSI, EORTC-QLQ-30) , Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen der Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Verum	Vergleichstherapie	Begleitmedikation-, therapie	Folgetherapie und Nachbeobachtung
AXIS	<p><u>Verum:</u> Axitinib</p> <p><u>Startdosis:</u> 2x täglich 5 mg</p> <p><u>Dosiserhöhungen bei guter Verträglichkeit möglich auf:</u> 2x täglich 7 mg oder 2x täglich 10 mg</p> <p><u>Dosisreduktionen bei definierten Kriterien:</u> 2x täglich 3 mg oder 2x täglich 1 mg oder Therapiepause/- Abbruch</p>	<p><u>Vergleichstherapie:</u> Sorafenib</p> <p><u>Startdosis:</u> 2x täglich 400 mg</p> <p><u>Dosisreduktionen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW):</u> 1x täglich 400 mg oder 400 mg jeden 2. Tag oder Therapiepause/- Abbruch</p>	<p>Keine andere Chemotherapie Keine andere experimentelle Krebstherapie Palliative Radiotherapie ist nur zur Schmerzkontrolle und nur an Knochenlokalisationen gestattet, die bei Studienbeginn bereits befallen waren.</p>	<p>Nach Abschluss der Studientherapie wurden keine weiteren Vorgaben bzgl. der Folgetherapie gemacht. Die Folgetherapie wird im Rahmen der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit dokumentiert.</p>
TARGET	<p><u>Verum:</u> Sorafenib</p> <p><u>Startdosis:</u> 2x täglich 400 mg</p> <p><u>Dosisreduktionen bei Verdacht auf klinisch signifikantes UAW:</u> 1x täglich 400 mg oder 400 mg jeden 2.Tag oder Therapiepause/- Abbruch</p> <p>Dosisescalation nach Besserung des UAWs (CTCAE Grad 1/0) möglich.</p>	<p><u>Vergleichstherapie:</u> Placebo</p>	<p>Best Supportive Care ohne nähere Beschreibung. Ausgeschlossene Therapien: Chemotherapien, Immuntherapie oder Hormontherapien außer Bisphosphonate, größere Operationen innerhalb der ersten 4 Studienwochen, Therapie mit Rifampin oder Johanniskraut.</p>	<p>Nachbeobachtungszeit für Überleben erfolgte bis zum Studienende. Nach einer geplanten Zwischenauswertung konnten Patienten der Placebogruppe in die Sorafenib Gruppe wechseln (Crossover).</p>

Studie	Verum	Vergleichstherapie	Begleitmedikation-, therapie	Folgetherapie und Nachbeobachtung
RECORD-1	<u>Verum:</u> Everolimus <u>Startdosis:</u> 1x täglich 10 mg <u>Dosisreduktionen bei Verdacht auf klinisch signifikantes UAW:</u> anhand eines Nomograms Aussetzen der Tagesdosis oder Dosisreduktion auf 5 mg täglich	<u>Vergleichstherapie:</u> Placebo	Best Supportive Care ohne nähere Beschreibung. Ausgeschlossene Therapien: Chemotherapien, Immuntherapie oder Radiotherapien, chronische Behandlung mit Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroide), orale Vitamin-K- Antagonisten (außer niedrig dosiertes Coumadin)	Nachbeobachtungszeit für Überleben: bis zum Studienende, jedoch mindestens 2 Jahre. Nach einer vom Prüfarzt beobachteten Progression konnte nach Entblindung den Patienten der Placebogruppe im Rahmen einer offenen Nachbeobachtungs- phase in den Everolimus-Arm wechseln (Crossover).

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) der Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe	N	Alter	Geschlecht
			(Jahre) Median (Min, Max)	W / M N (%)
AXIS - Studienpopulation				
	Axitinib	361	61 (20, 82)	96 (26,6) / 265 (73,4)
	Sorafenib	362	61 (22, 80)	104 (28,7) / 258 (71,3)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib				
	Axitinib	192	61 (22, 82)	49 (25,5) / 143 (74,5)
	Sorafenib	195	61 (28, 80)	54 (27,7) / 141 (72,3)
TARGET - Studienpopulation				
	Sorafenib	451	58 (19, 86)	- / 315 (69,8)
	Placebo	452	59 (29, 84)	- / 340 (75,2)
RECORD-1 - Studienpopulation				
	Everolimus	277	61 (27, 85)	61 (22,0) / 216 (78,0)
	Placebo	139	60 (29, 79)	33 (23,7) / 106 (76,3)

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen (ECOG-Leistungsstatus und Nephrektomie) der Studien für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	ECOG-Leistungsstatus*	Nephrektomie
		0 / 1 / >1 N (%)	Ja N (%)
AXIS - Studienpopulation			
Axitinib	361	195 (54,0) / 162 (44,9) / 1 (0,3)	327 (90,6)
Sorafenib	362	200 (55,2) / 160 (44,2) / 0 (0,0)	331 (91,4)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib			
Axitinib	192	98 (51,0) / 90 (46,9) / 1 (0,5)	169 (88,0)
Sorafenib	195	104 (53,3) / 90 (46,2) / 0 (0,0)	173 (88,7)
TARGET - Studienpopulation			
Sorafenib	451	219 (48,6) / 223 (49,4) / 7 (1,6)	422 (93,6)
Placebo	452	210 (46,5) / 236 (52,2) / 4 (0,9)	421 (93,1)
RECORD-1 - Studienpopulation			
Everolimus	277	176 (63,5) / 100 (36,1) / 0 (0,0)	269 (97,1)
Placebo	139	94 (67,6) / 45 (32,4) / 0 (0,0)	133 (95,7)

* Für RECORD-1 wurde ECOG-Leistungsstatus nicht erhoben. der berichtete Karnofsky-Index gemäß [79] folgendermaßen den ECOG-Kategorien zugeordnet: Karnofsky-Index 90-100 % => ECOG 0, Karnofsky-Index 70-80 % => ECOG 1, Karnofsky-Index 70 % und niedriger => ECOG > 1

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen (MSKCC-Risikogruppe) der Studien für indirekte Vergleiche

Studie Gruppe	N	MSKCC-Risikogruppe (Version 1999)	MSKCC-Risikogruppe (Version 2004)**
		Günstig / intermediär / schlecht N (%)	Günstig / intermediär / schlecht N (%)
AXIS - Studienpopulation			
Axitinib	361	144 (39,9) / 194 (53,7) / 8 (2,2)	100 (27,7) / 134 (37,1) / 118 (32,7)
Sorafenib	362	143 (39,5) / 195 (53,9) / 8 (2,2)	101 (27,9) / 130 (35,9) / 120 (33,1)
AXIS - Erstlinientherapie mit Sunitinib***			
Axitinib	192 (194)	58 (30,2) / 120 (62,5) / 4 (2,1)	39 (20,1) / 81 (41,8) / 67 (34,5)
Sorafenib	195	61 (31,3) / 122 (62,6) / 6 (3,1)	38 (19,5) / 80 (41,0) / 73 (37,4)
TARGET - Studienpopulation			
Sorafenib	451	233 (51,7) / 218 (48,3) / 0 (0,0)	
Placebo	452	228 (50,4) / 223 (49,3) / 0 (0,0)	
RECORD-1 - Studienpopulation			
Everolimus	277		81 (29,2) / 156 (56,3) / 40 (14,4)
Placebo	139	-	39 (28,1) / 79 (56,8) / 21 (15,1)

*Für AXIS wurde die MSKCC-Risikogruppe (Version 1999) ohne Berücksichtigung des Karnofsky-Index als Risikofaktor bestimmt, für TARGET ist die Herleitung der MSKCC-Risikogruppen (Version 2004) nicht explizit beschrieben.

** Für AXIS wurde anstelle des Karnofsky-Index ein ECOG-Status von 1 oder größer als Risikofaktor verwendet.

*** Die MSKCC Risikogruppe (Version 1999) basiert auf der Sunitinib Einteilung gemäß CRF Daten, die MSKCC Risikogruppe (Version 2004) basiert auf der Sunitinib Einteilung gemäß IVRS (siehe Tabelle 4-19). Dadurch unterscheiden sich die Patientenzahl der Axitinib-Behandlungsgruppe : 192 Patienten für die MSKCC-Risikogruppe Version 1999 und 194 Patienten für die MSKCC-Risikogruppe Version 2004.

Die AXIS-Studie wurde bereits in Kapitel 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

Im Folgenden werden die wesentlichen Charakteristika der beiden durch die Studienregister- und Literaturrecherche identifizierten Studien RECORD-1 und TARGET dargestellt.

RECORD-1-Studie

Bei der RECORD-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, welche als Zulassungsstudie für Everolimus diente. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 jeweils zu einem der beiden Behandlungsarme Everolimus oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MSKCC-Risikogruppe (Version 2004) und Anzahl der vorangegangenen Therapien mit VEGF-Inhibitoren bei Studienbeginn.

Patienten erhielten je nach Randomisierung: 1x täglich 2 Tabletten zu 5 mg (Gesamtdosis 10 mg) der Studienmedikation (Everolimus/Placebo). Im Falle von klinisch signifikanten hämatologischen oder anderen UEs mit einem vermuteten Zusammenhang zur Studienmedikation sollte die Tagesdosis anhand eines im Studienprotokoll beschriebenen Nomogramm ausgesetzt oder auf 5 mg täglich reduziert werden. Darüber hinaus erhielten die Patienten eine nicht näher beschriebene BSC.

Die Studienbehandlung erfolgte verblindet für beide Behandlungsarme bis zum Eintreten einer Progression, unakzeptablen Toxizitäten oder Tod. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurde den Patienten der Placebo-Gruppe aus ethischen Gründen eine Behandlung mit Everolimus angeboten.

Die Studie wurde weltweit in 10 Ländern (76 Zentren) durchgeführt. Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten (Alter: 18 - 85 Jahre) beiderlei Geschlechts mit einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenen metastasierten RCC mit klarzelliger Komponente nach vorangegangener Tumorprogression unter Sunitinib und/oder Sorafenib innerhalb der letzten 6 Monate. Andere systemische Vortherapien z. B. mit Zytokinen, VEGF-Inhibitoren oder adjuvanten Vakzintherapien waren erlaubt. Bei Studieneinschluss mussten die Patienten eine Karnofsky-Index von mindestens 70 % und eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 4 Wochen aufweisen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang Anhang 4-F beschrieben.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben.

Die sekundären Endpunkte der Studie sind:

- Gesamtüberleben
- Tumoransprechraten
- Krankheitsbezogene Symptome bestimmt durch den FKSI-DRS-Fragebogen

- Lebensqualität bestimmt durch den EORTC-QLQ-30-Fragebogen
- Verträglichkeit.

Sowohl das progressionsfreie Überleben wie auch die Tumoransprechraten wurden mittels einer verblindeten, zentralen Beurteilung radiologischer Bilder anhand der RECISTv1.0-Kriterien durch ein unabhängiges Gutachterkomitee bestimmt. Die Auswahl von Ziel-Läsionen und die radiologische Einschätzung des Therapieansprechens erfolgte unabhängig von der Beurteilung des Prüfarztes.

Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines Progresses doppelblind. Nach Eintreten eines Progresses (gemäß Beurteilung des Prüfarztes) konnte der Prüfarzt eine Entblindung anfordern. Patienten der Placebo-Gruppe wurde dann eine Behandlung mit Everolimus angeboten.

Die Fallzahlberechnung basierte auf dem konfirmativen Nachweis der Überlegenheit von Everolimus bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Hierfür wurde eine 33 % Risikoreduktion (HR=0.67) als eine klinisch bedeutsame Verbesserung zugrundegelegt. Dies entspricht einer 50 % Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3,0 Monate im Placebo-Arm auf 4,5 Monate im Everolimus-Arm. Mit einer 2:1 Randomisierung und einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 2,5 % werden in einem 3-stufigen gruppensequentiellen Plan zum Erreichen einer 90 %-igen Power 290 Progressions-Ereignisse benötigt.

Mit einer angenommenen Rekrutierungszeit von 16 Monaten, einer zusätzlichen Beobachtungszeit von 5 Monaten und einer 10 %-igen Ausfallrate werden etwa 362 Patienten benötigt, um die erforderliche Zahl an Progressions-Ereignisse zu erhalten.

Es wurde ein einstufiges, gruppensequentielles Design mit vorselektierten Stoppregeln (Lan und DeMets mit Stoppregeln vom O'Brien Fleming Typ) für Futility bzw. vorzeitigem Nachweis einer Überlegenheit von Everolimus angewandt. Die 1. und 2. Zwischenanalyse wurden nach der Beobachtung von etwa 30 % bzw. 60 % der angestrebten Ereignisse geplant. Die Ergebnisse der Zwischenauswertungen wurden von einem unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee begutachtet. Die Analyse der Wirksamkeit folgte dem ITT-Prinzip.

Studienstart war im November 2006. Die Studie wurde zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse mit einem Datenstand von Oktober 2007 (mit 191 beobachteten Progressions-Ereignissen) protokollgemäß aufgrund eines vorzeitigen Nachweises der Überlegenheit von Everolimus gegenüber Placebo auf Empfehlung des Daten-Monitoring-Komitees vorzeitig beendet und die Ergebnisse entsprechend publiziert [109].

Die Studie wurde im Februar 2008 endgültig entblindet und analysiert. Eine weitere explorative Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte mit einem Datenstand November 2008. Beide Analysen wurden 2010 publiziert und bilden die Grundlage für die im Dossier präsentierten Vergleiche von Axitinib und Everolimus [110].

Insgesamt wurden 416 Patienten randomisiert, davon 277 Patienten in den Everolimus- und 139 Patienten in den Placebo-Arm.

Es erhielten in der Everolimus-Gruppe 3 Patienten und in der Placebo-Gruppe 2 Patienten keine Studienmedikation und wurden deshalb aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Nähere Details zu den Gründen für die Nichtbehandlung dieser 5 Patienten wurden nicht berichtet.

Die wichtigsten Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66 enthalten. Die Patienten der Everolimus- und Placebo-Behandlungsgruppen der RECORD-1-Studie sind vergleichbar. Die fehlenden Angaben zum ECOG-Leistungsstatus wurden für eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander durch folgende Aggregation der präsentierten Daten zum Karnofsky-Index ersetzt [79]:

- Karnofsky-Index 90 % und 100 % entspricht ECOG-Leistungsstatus 0
- Karnofsky-Index 70 % und 80 % entspricht ECOG-Leistungsstatus 1
- Karnofsky-Index 60 % oder niedriger entspricht ECOG-Leistungsstatus > 1.

Die Patienten der RECORD-1-Studie sind in Bezug auf Alter und Geschlecht mit den Patienten der AXIS-Studie vergleichbar (Tabelle 4-64), sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Subpopulation der Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung.

Die Patienten der RECORD-1-Studie besitzen jedoch ein etwas günstigeres Risikoprofil (Tabelle 4-65, Tabelle 4-66): die AXIS-Studie enthält mehr Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 1 als die RECORD-1-Studie (AXIS Axitinib-Behandlungsgruppe: 44,9 % vs. RECORD-1 Everolimus-Behandlungsgruppe: 36,1 %), mehr Patienten der MSKCC-Risikogruppe Schlecht (AXIS Axitinib-Behandlungsgruppe: 32,7 % vs. RECORD-1 Everolimus-Behandlungsgruppe: 14,4 %) und einen etwas niedrigeren Anteil an Patienten mit vorangegangener Nephrektomie (AXIS Axitinib-Behandlungsgruppe: 90,6 % vs. RECORD-1 Everolimus-Behandlungsgruppe: 97,1 %).

Im Gegensatz zur AXIS-Studie wurden in der RECORD-1-Studie auch Patienten aus späteren Therapielinien eingeschlossen:

Der Anteil der Patienten mit Sunitinib als einziger vorangegangener VEGF-Inhibitor-Therapie beträgt 45 % (124 Patienten) in der Everolimus- und 43 % (60 Patienten) in der Placebo-Behandlungsgruppe [111].

Der Anteil der Patienten mit Sunitinib als einziger vorangegangener antineoplastischen Therapie beträgt 16 % (43 Patienten) in der Everolimus- und 9 % (13 Patienten) in der Placebo-Behandlungsgruppe [111].

In die RECORD-1-Studie wurden auch Patienten aufgenommen, welche eine Unverträglichkeit bezüglich ihrer vorangegangenen VEGFr-Inhibitor-Therapie (Sunitinib

oder Sorafenib) gezeigt hatten. Dies belegt eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse von Bracarda [97]. Die AXIS-Studie schloss hingegen nur Patienten ein, welche unter einer der vier zulässigen Erstlinientherapien, darunter Sunitinib, progredient wurden, also ein dokumentiertes aktives Tumorwachstum aufwiesen.

Es können keine Aussagen zu den Patientencharakteristika für die Patientenpopulation gemacht werden, die Sunitinib als einzige vorangegangene VEGF-Inhibitor-Therapie bzw. als einzige vorangegangene antineoplastische Therapie erhalten haben, da diese Angaben nur für die Everolimus- und nicht für die Placebo-Behandlungsgruppe publiziert sind.

TARGET-Studie

Bei der TARGET-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, welche als Zulassungsstudie für Sorafenib in der Indikation fortgeschrittenes RCC diente. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 jeweils zu einem der beiden Behandlungsarme Sorafenib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MSKCC-Risikogruppen und Land.

Die Berechnungsweise der MSKCC-Risikogruppen ist aus den vorliegenden Publikationen nicht klar ersichtlich bzw. widersprüchlich. Die in dem Studienregister *clinicaltrials.gov* beschriebenen Ausschlusskriterien [94, 95] und die Veröffentlichung der MSKCC-Version 2004 für therapieerfahrene Patienten [112] nach Studienbeginn der TARGET-Studie im Dezember 2003 legen die Vermutung nahe, dass die TARGET-Studie die MSKCC-Version 1999 verwendet [113].

Das Fehlen von Angaben zum Karnofsky-Status legt wiederum unter Berücksichtigung der im Studienregister beschriebenen Ausschlusskriterien [94, 95] nahe, dass anstelle des Risikofaktors „Karnofsky-Index < 80 %“ ein ECOG-Leistungsstatus größer 1 als Risikofaktor herangezogen wurde.

Patienten erhielten gemäß ihrer Randomisierung: 2x täglich eine Tablette zu 400 mg (Gesamtdosis 800 mg) der Studienmedikation (Sorafenib/Placebo). Im Falle klinisch signifikanter hämatologischer oder anderer UEs mit einem vermuteten Zusammenhang zur Studienmedikation konnte die Tagesdosis ausgelassen oder reduziert (auf 1x 400 mg täglich bzw. 1x 400 mg jeden 2. Tag) werden. Weitere Dosisreduktionen waren im Rahmen der Studie nicht zugelassen. Die Dosis durfte im Ermessen des Prüfarztes wieder auf die Anfangsdosis erhöht werden, wenn das entsprechende UE nur noch einen Schweregrad vom CTCAE Grad 1 oder niedriger aufwies. Darüber hinaus erhielten die Patienten eine nicht näher beschriebene BSC.

Die Studienbehandlung erfolgte verblindet für beide Behandlungsarme bis zum Eintreten einer Progression, unakzeptablen Toxizitäten oder Tod. Nach Eintreten eines klinischen Progresses konnte der Prüfarzt eine Entblindung des betroffenen Patienten anfordern.

Die Studie wurde weltweit in 19 Ländern (117 Zentren) durchgeführt. Studienteilnehmer waren erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten RCC mit einer

vorangegangenen systemischen Therapie innerhalb von 1 bis maximal 8 Monate vor Randomisierung. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 und eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten aufweisen. Ausgeschlossen waren seltene Untergruppen des RCC. Ebenfalls ausgeschlossen waren Vorbehandlungen mit Bevacizumab oder mit anderen gegen VEGF-gerichtete Therapien. Es wurden also keine Patienten in die Studie eingeschlossen, die vorher Sunitinib erhalten hatten.

Der primäre Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

Die sekundären Endpunkte der Studie sind:

- Progressionsfreies Überleben
- Bestes Tumoransprechen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt durch FKSI-10- und FACT-G-Fragebögen
- Verträglichkeit

Sowohl das progressionsfreie Überleben wie auch die Tumoransprechraten wurden mittels einer verblindeten, zentralen Beurteilung radiologischer Bilder anhand von RECISTv1.0 Kriterien durch ein unabhängiges Gutachterkomitee bestimmt.

Die ursprüngliche Fallzahlschätzung basierte auf der Annahme einer medianen Überlebenszeit von 12 Monaten in der Placebogruppe und eines 33,3 % Anstieg der Überlebensrate. Bei einem angesetzten 2-seitigen Signifikanzniveau von 4 % und einer 90 %-igen Power werden 540 dokumentierte Sterbefälle benötigt. Mit einer geschätzten Studiendauer von 29 Monaten (monatliche Rekrutierungsrate: 50 Patienten, Rekrutierungszeit: 17 Monate) und einer 3 %-igen Ausfallrate an Patienten werden etwa 884 Patienten benötigt.

Diese Fallzahl ist ebenfalls ausreichend, um mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau von 1 % und einer Power von 90 % ein Hazard Ratio von 0,67 bezüglich des progressionsfreien Überlebens nachzuweisen (ohne Zwischenanalysen).

Initial wurde nach dem Eintreten von etwa 270 Sterbefällen eine geplante Zwischenanalyse (Mai 2005) des Gesamtüberlebens mit Hilfe einer O'Brian-Fleming α -spending Funktionen geplant. Die O'Brian-Fleming Signifikanzgrenze betrug hierfür 0,05 %. Für die zweite Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens betrug die O'Brian-Fleming Signifikanzgrenze 0,94 %.

Nach einer geplanten Zwischenauswertung des progressionsfreien Überlebens (Datenstand Januar 2005) im Mai 2005 wurde von eine unabhängigen Data Monitoring Komitees die Entblindung der Studie beschlossen, um den Patienten der Placebo-Behandlungsgruppe einen Wechsel zur Sorafenib-Behandlungsgruppe anzubieten. Im Zuge dessen wurde eine

zusätzliche Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des Entblindens eingeführt. Dies wurde in einem Protokoll-Amendment dokumentiert. Eine 2. Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte im November 2005, die finale Analyse des Gesamtüberlebens war im September 2006.

Die Analyse des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens erfolgte mittels stratifiziertem Log-Rank Test (stratifiziert nach MSKCC-Risikogruppen und Land) auf Basis aller randomisierten Patienten. Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte auf der Basis aller Patienten mit mindestens einer erhaltenen Dosis der Studienmedikation. Zur Untersuchung eines potentiellen Überlebensvorteils ohne Crossover-Effekt wurde eine zusätzliche ITT-Überlebenszeitanalyse durchgeführt, in welcher Patienten zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden.

Der Studienstart war im Dezember 2003; der letzte Patient wurde im März 2005 randomisiert. Insgesamt wurden 903 Patienten randomisiert, davon 451 Patienten in den Sorafenib- und 452 Patienten in den Placebo-Arm. Ein Patient im Placebo-Arm zog sein Einverständnis in die Studie vor Erhalt der Studienmedikation zurück. Alle anderen randomisierten Patienten erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Der Anteil der mit Zytokinen vorbehandelten Patienten betrug im Sorafenib-Arm 82,9 % (374 Patienten) und im Placebo-Arm 81,4 % (368 Patienten).

Die wichtigsten Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-64 bis Tabelle 4-66 enthalten. Die Patienten der Sorafenib- und Placebo-Behandlungsgruppen der TARGET-Studie sind im Wesentlichen vergleichbar.

Die Patienten der TARGET-Studie sind in Bezug auf Alter und Geschlecht mit den Patienten der AXIS-Studie vergleichbar (Tabelle 4-64).

Sie besitzen jedoch ein unterschiedliches Risikoprofil (Tabelle 4-65, Tabelle 4-66): die AXIS-Studie enthält mehr Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0 als die TARGET-Studie (AXIS Axitinib-Arm: 54,0 % vs. TARGET Sorafenib-Arm: 48,6 %) und weniger Patienten der MSKCC-Risikogruppe *Günstig* (AXIS Axitinib-Arm: 39,9 % vs. TARGET Sorafenib-Arm: 51,7 %).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-67: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
AXIS	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
TARGET	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
RECORD-1	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Das Verzerrungspotential der AXIS-Studie ist ausführlich in Kapitel 4.3.1.2.2 beschrieben. Für die TARGET- und RECORD-1-Studie ist aus der verfügbaren Literatur kein Verzerrungspotential auf Studienebene erkennbar. Für weitere Details ist auf Anhang 4-F verwiesen (Tabelle 4-103 bzw. Tabelle 4-104).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben
AXIS	ja	ja
TARGET	ja	ja
RECORD-1	ja	ja

Ein methodisch tragfähiger indirekter Vergleich kann aufgrund der aktuellen Datenlage nicht durchgeführt werden, da die Grundvoraussetzung einer ausreichenden Ähnlichkeit der herangezogenen Studien nicht gegeben ist. Dies begründet sich im Einzelnen wie folgt:

- In der TARGET-Studie waren Patienten mit einer vorangegangenen VEGF-gerichteten Therapie ausgeschlossen. Die Erstlinientherapie bestand in der TARGET-Studie für 82,2 % (743 von 903 Patienten) aus Zytokinen. Die TARGET-Studie beinhaltet im Gegensatz zur AXIS- und RECORD-1-Studie keine mit Sunitinib vorbehandelten Patienten. Somit gibt es keine Daten für den Brückenkompator Sorafenib zur interessierenden Population der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten.

- Die Patienten aus der RECORD-1-Studie bestanden zum überwiegenden Teil aus Patienten in der Dritt-, Viert- oder sogar Fünflinientherapie. Nur 13,5 % (56 Patienten) der insgesamt 416 eingeschlossenen Patienten erhielten ausschließlich Sunitinib als Erstlinientherapie und keine weiteren Therapielinien vor oder nach der Therapie mit Sunitinib. Die RECORD-1-Studienpopulation besteht damit nur zu einem geringen Teil aus der in den indirekten Vergleichen zu betrachtenden Zielpopulation der nur mit Sunitinib in der Erstlinie vorbehandelten Patienten. Dagegen beträgt dieser Anteil in der AXIS-Studie 53,5 %.
- In die RECORD-1-Studie wurden auch Patienten aufgenommen, welche eine Unverträglichkeit bezüglich ihrer vorangegangenen VEGFr-Inhibitor-Therapie (Sunitinib oder Sorafenib) gezeigt hatten. Dies belegt eine kürzlich veröffentlichte Subgruppenanalyse von Bracarda [97]. Die AXIS-Studie schloss hingegen nur Patienten ein, welche unter Sunitinib als Erstlinientherapie progredient waren.
- Die Patienten der RECORD-1-Studie besitzen ein etwas günstigeres Risikoprofil: Die AXIS-Studie enthält mehr Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 1 als die RECORD-1-Studie (AXIS-Axitinib-Arm: 44,9 % vs. RECORD-1-Everolimus-Arm: 36,1 %), mehr Patienten der MSKCC-Risikogruppe *Schlecht* (AXIS Axitinib-Arm: 32,7 % vs. RECORD-1-Everolimus-Arm: 14,4 %) und einen etwas niedrigeren Anteil an Patienten mit vorangegangener Nephrektomie (AXIS Axitinib-Arm: 90,6 % vs. RECORD-1 Everolimus-Arm: 97,1 %).

Ein indirekter Vergleich von Axitinib zu Everolimus müsste somit auf Basis von zwei Studien (RECORD-1 und TARGET) durchgeführt werden, von denen eine Studie (TARGET-Studie) keine Überschneidungen ihrer Studienpopulationen in Bezug auf eine Vortherapie mit Sunitinib aufweist. Desweiteren bestehen für die RECORD-1-Studie – soweit bekannt - deutliche Unterschiede in Hinblick auf Patientencharakteristika der interessierenden Population zur AXIS-Studie.

Daher ist die Annahme, dass sich die Studien, welche für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, ausreichend ähneln, verletzt, so dass auf dieser Basis keine aussagekräftigen Aussagen aus einem indirekten Vergleich gezogen werden können [114].

Vor diesem Hintergrund wird davon Abstand genommen, diesen indirekten Vergleich durchzuführen.

Die endpunktbezogenen Kapitel zu den Resultaten der indirekten Vergleiche verbleiben daher leer. Für den Nutzenvergleich von Axitinib zu Everolimus werden ersatzweise STC auf der Grundlage der AXIS- und RECORD-1-Studie durchgeführt. Die Resultate hierfür werden in Kapitel 4.3.2.3 beschrieben.

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 4.3.1.3.3.

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

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend (siehe Kapitel 4.3.2.1.3).

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend (siehe Kapitel 4.3.2.1.3).

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 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend (siehe Kapitel 4.3.2.1.3).

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 die übliche 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.*

Nicht zutreffend (siehe Kapitel 4.3.2.1.3).

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 4.3.1.3.1.

Nicht zutreffend (siehe Kapitel 4.3.2.1.3).

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. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der

Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Die Informationsbeschaffung für die simulierten Therapievergleiche entspricht den durchgeführten Literaturrecherchen zu den indirekten Vergleichen in Kapitel 4.3.2.1.1. Für die Durchführung der STCs wurden jedoch nur die Axitinib-Behandlungsgruppe der AXIS-Studie und die Everolimus-Behandlungsgruppe der RECORD-1-Studie herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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.

Die AXIS-Studie inklusive der Patientencharakteristika der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten sind Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben. Eine Beschreibung der RECORD-1-Studie findet sich in Kapitel 4.3.2.1.2. Eine Einschätzung des Verzerrungspotentials dieser beiden Studien befinden sich jeweils in den Kapiteln 4.3.2.1.2 und 4.3.1.2.2.

Die für die STC herangezogenen Patientencharakteristika und Zielwerte sind in Tabelle 4-76 zusammengefasst.

Tabelle 4-76: Patientencharakteristika und Zielwerte für STC

	AXIS Axitinib-Arm Sunitinib- Vorbehandlung	RECORD-1 Everolimus-Arm Nur Sunitinib- Vorbehandlung*
Männlich, %	74,2	79,5
Alter, Median (Min-Max)	61 (22 - 82)	59 (28-81)
Nephrektomie, %	88,1	91,3
Radiotherapy, %	23,2	30,7
MSKCC-Risikogruppe, %		
Gering (0 Risikofaktoren)	19,8	28,1
Intermediär (1 Risikofaktor)	41,4	54,7
Schlecht (> 1 Risikofaktor)	36,0	17,2
ECOG-Leistungsstatus/ Karnofsky-Index, %		
ECOG 0/ Karnofsky-Index 90-100 %	51,6	59,5
ECOG 1/Karnofsky-Index 70-80 %	48,4	40,5
Dauer der Sunitinib-Vorbehandlung (Wochen), Median (Min-Max)	41,4 (2,7 - 471)	41,3 (1,3 - 120)
Vorbehandlung mit Zytokinen, %	0,0	Unbekannt, aber > 0
Zielwerte für STC		
Progressionsfreies Überleben (Wochen), Median	20,8	16,9
Gesamtüberleben (Wochen), Median	65,9	54,4

* Die Patienten konnten neben Sunitinib auch andere Vorbehandlungen (außer VEGFr-Inhibitor-Therapien) erhalten haben.

Zahlen nach [115]

Tabelle nach [67]

Der große Vorteil der STC im Vergleich zum indirekten Vergleich besteht darin, dass die TARGET-Studie, welche keine mit Sunitinib vorbehandelten Patienten enthält, nicht benötigt wird. Außerdem können innerhalb von STCs Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen der AXIS- und RECORD-1-Studie bei einem Vergleich von Axitinib und Everolimus berücksichtigt werden.

Nichtsdestotrotz bestimmt sich die Qualität der erhaltenen Ergebnisse eines STC aus der Gültigkeit der vorab getroffenen Annahmen. Trotz der großen Ähnlichkeit der Studiendesigns bestehen zwischen der RECORD-1- und AXIS-Studie immer noch Unterschiede (siehe auch Kapitel 4.3.2.1.3), welche den durchgeführten STC potentiell beeinflussen können.

Ein kritischer Punkt für den STC besteht darin, dass die RECORD-1-Studie nicht auf Zweitlinientherapien beschränkt war. Die Auswirkungen dieses Unterschieds im Studiendesign auf die Ergebnisse sind schwierig zu beurteilen.

Wenn zum Beispiel ein Patient mehrere Therapielinien erhält, kann dies ein Anzeichen für ein besseres Ansprechen der Therapie oder einen langsameren Krankheitsverlauf sein. Dies würde bedeuten, dass im Vergleich zur AXIS-Studie die Patienten der RECORD-1-Studie eine bessere Prognose besitzen.

Ein Patient könnte sich aber auch nach mehreren Therapielinien in einem deutlich fortgeschrittenerem Krankheitsstatus mit einer geringeren Lebenserwartung befinden und damit verbunden eine geringere Chance haben, von einer weiteren Therapielinie zu profitieren. Dann besäßen im Gegensatz zur AXIS-Studie die Patienten der RECORD-1-Studie eine schlechtere Prognose.

Nachdem die Patienten der RECORD-1-Studie häufiger in den günstigeren MSKCC-Risikogruppen zu finden sind (Tabelle 4-76), scheint jedoch die erster Rationale wahrscheinlicher. Diese Annahme wird zusätzlich gestützt durch die für die RECORD-1-Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-100), welche Patienten mit einem niedrigen Karnofsky-Index und einer geringen Lebenserwartung - d.h. Patienten in einem fortgeschrittenerem Stadium - aus der RECORD-1-Studie ausschließt.

Nachdem sowohl bei der durchgeführten STC nach den MSKCC-Risikogruppen adjustiert wurde (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.2, bzw. Kapitel 4.3.2.3.3.1) wird deshalb von keiner relevanten Verzerrung zugunsten von Axitinib aufgrund der divergierenden Anzahl an zielgerichteten Therapien in beiden Studien ausgegangen.

Eine weitere potentielle Verzerrungsquelle kann durch den Einschluss von Patienten in die RECORD-1-Studie gegeben sein, welche die vorangegangene Sunitinib Therapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen haben. Dies traf tatsächlich bei 21 (16,9 %) der 124 dokumentierten Patienten mit einer vorangegangenen Sunitinib-Behandlung im Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie zu. Hieraus sind jedoch keine Verzerrungen zu erwarten, da sich die Patientencharakteristika und das beobachtete Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben nicht relevant von der Gesamtpopulation unterscheiden [97].

Grundsätzlich basieren STCs immer auf der Annahme, dass bei der Selektion der prädiktiven Faktoren alle möglichen Prädiktoren berücksichtigt (und erhoben) worden sind und die identifizierten Prädiktoren für den betrachteten Endpunkt – angewendet auf die vorliegende STC - für den Axitinib-Arm auf den Everolimus-Arm übertragbar sind.

Desweiteren werden STCs auch immer von der Wahl der angenommenen Modellverteilung beeinflusst. Hier unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Berechnungsmodelle (Lognormal- und Weibull-Verteilung) bei der Vorhersage von langen Überlebenszeiten. Die Ergebnisse für die Mediane (und Mittelwerte) sind jedoch für beide Verteilungsannahmen sehr ähnlich.

Trotz dieser einschränkenden Kommentare ist die Anwendung einer STC bei der vorliegenden Datenlage die am meisten geeignete Methode für einen validen Vergleich des patientenrelevanten Nutzens von Axitinib und Everolimus für Patienten mit einer Sunitinib-

Vorbehandlung, um den Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zu Everolimus bei den Patienten mit Sunitinib-Vorbehandlung zu beurteilen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Progressionsfreies Überleben – 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 4-77: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p>Progressionsfreies Überleben in Monate wurde berechnet als (Todesdatum oder Zeit bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Tumorprogression - Datum der Randomisation + 1) / 30,4 Tage.</p> <p>Eine Beurteilung des Tumorstatus erfolgt bei Studienbeginn, 6 und 12 Wochen nach Therapiebeginn und dann nachfolgend in 8-wöchigen Abständen. Zur Bestätigung einer Tumorantwort beziehungsweise bei Verdacht auf eine Tumorprogression waren weitere ungeplante Untersuchungen möglich. Die Beurteilung von Tumorantwort und Progression erfolgte gemäß RECISTv1.0 [85] durch von der Studiendurchführung unabhängige und bezüglich der Studienbehandlung verblindete Gutachter.</p> <p>Zensierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Auswertungszeitpunkt sich noch in Behandlung befindliche lebende Patienten: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. • Patienten mit mindestens 1 Beurteilung des Tumorstatus, welche die Studienbehandlung nicht aufgrund einer Progression oder Tod abgebrochen haben: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. • Patienten mit 2 oder mehr aufeinanderfolgenden fehlenden Beurteilungen des Tumorstatus vor Eintreten einer Progression oder Tod: zensiert zum letzten Zeitpunkt, zu welchem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde. • Patienten mit fehlenden Beurteilungen von Tumorstatus bei Studienbeginn und/oder während der Studienbehandlung: zensiert zum Zeitpunkt der Randomisierung
RECORD-1	<p>Das progressionsfreie Überleben wurde auf der Basis einer Beurteilung des Tumorstatus als die Zeit von Randomisation bis zum erstmaligen Eintreten einer Tumorprogression oder Tod bestimmt. Details zur Zensierung wurden nicht berichtet.</p> <p>Die Bestimmung des Tumorstatus erfolgte durch eine verblindeten, unabhängige zentrale Beurteilung radiologischer Bilder anhand von RECISTv1.0 Kriterien. Der Tumorstatus wurde innerhalb des 1. Beobachtungsjahres alle 8 Wochen, im Anschluss daran alle 12 Wochen erhoben. Die Auswahl von Ziel-Läsionen und Tumorantwort erfolgt unabhängig von der Beurteilung des Prüfarztes.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

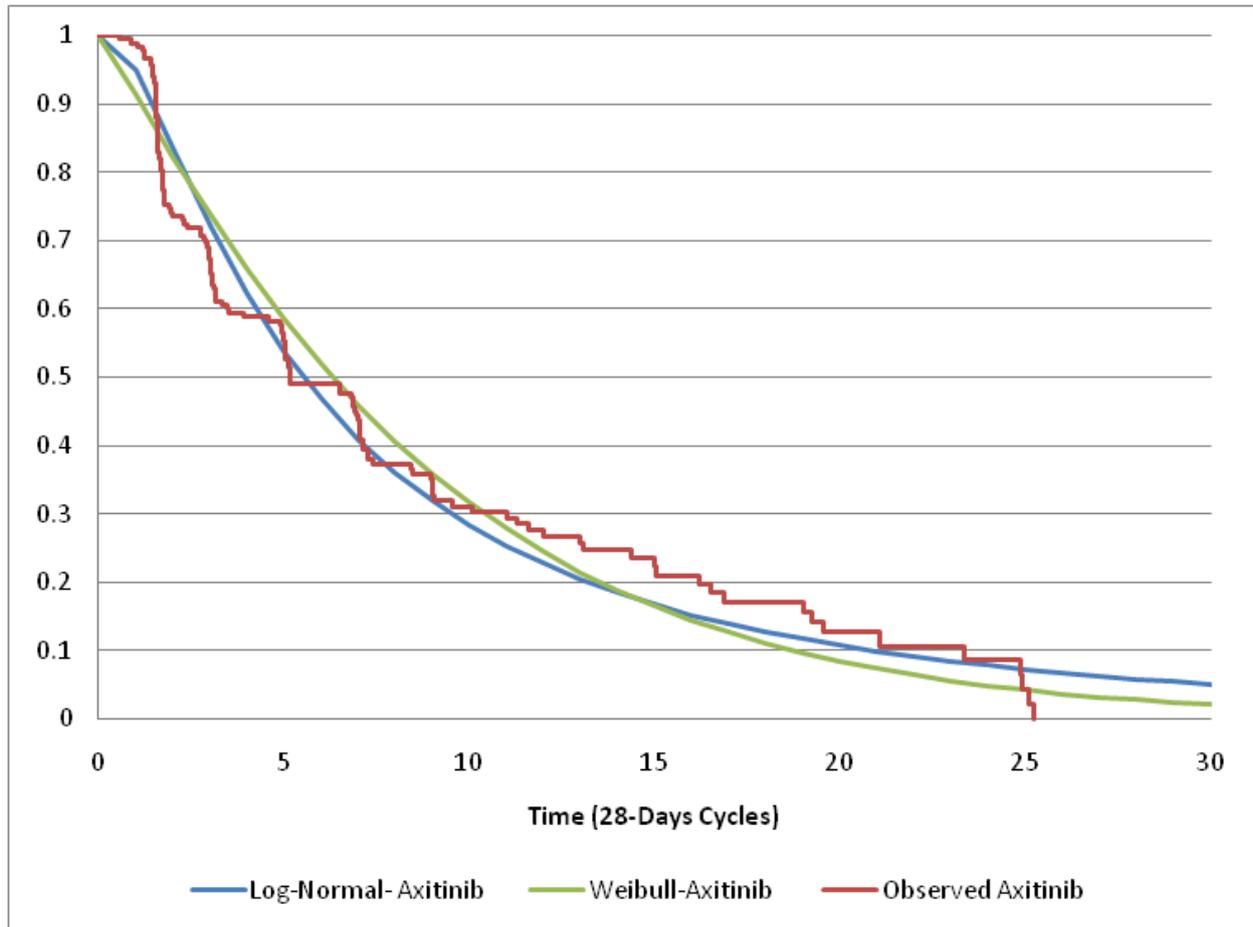
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben - STC

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
RECORD-1	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Für die Durchführung des STCs wurden nur die Axitinib- und Everolimus-Arme der AXIS- bzw. RECORD-1-Studie herangezogen. Die Erhebungsmethoden des progressionsfreien Überlebens in der AXIS- und RECORD-1-Studie entsprechen sich weitestgehend, so dass auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte hinsichtlich das Verzerrungspotentials des durchgeführten STCs als die in Kapitel 4.3.2.3.2 beschriebene hinzukommen.

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.

Die Anpassungen der Lognormal und Weibull-Verteilungsannahmen an die empirische Kaplan-Meier-Schätzung des progressionsfreien Überlebens sind in Abbildung 11 dargestellt. Zwar weist die Lognormalverteilung eine etwas bessere Anpassung an die empirische Verteilung auf als die Weibull-Verteilung. Jedoch erscheinen die Langzeitprognosen auf der Basis der Lognormal-Verteilung aus klinischer Sicht zu optimistisch, so dass die Weibull-Verteilung als die validere Verteilungsannahme angesehen wird.



(aus [10])

Abbildung 11: Empirische versus modellierte Überlebenszeitkurve des progressionsfreien Überlebens für den Axitinib-Arm basierend auf einer Weibull- bzw. Lognormalverteilung

Von den überprüften Kovariablen wurden das Alter des Patienten und die MSKCC-Risikogruppen als prädiktiv für das progressionsfreie Überleben identifiziert (Tabelle 4-79). Die geschätzten Koeffizienten (Effektgrößen) für die MSKCC-Risikogruppen sind konsistent mit den klinischen Erwartungen: eine schlechte Risikogruppe führen zu einer kürzeren progressionsfreien Zeit. Der geschätzte Koeffizient für das Lebensalter erscheint weniger intuitiv: eine höheres Alter führt demzufolge zu einer längeren progressionsfreien Zeit. Der Einfluss des Alters in den prädiktiven Gleichungen hat jedoch aufgrund des vergleichbaren Alters der eingeschlossenen Patienten in der AXIS- und RECORD-1-Studie nur einen geringfügigen Einfluss auf den Adjustierungskoeffizienten für Everolimus.

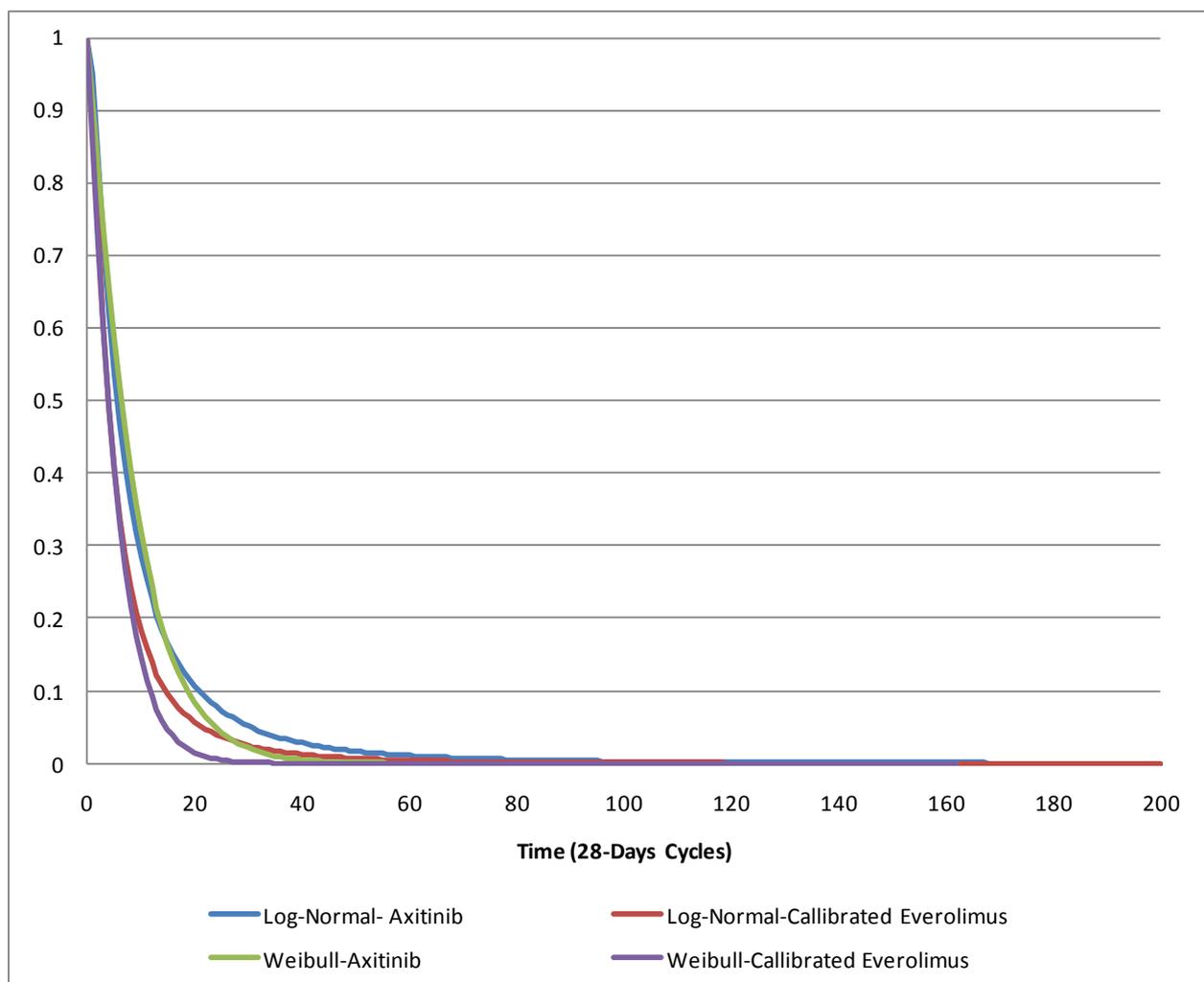
Alle anderen untersuchten Kovariablen waren nicht signifikant (p-Wert < 10 %).

Tabelle 4-79: Prädiktive Faktoren für das progressionsfreie Überleben und geschätzte Koeffizienten - weitere Untersuchungen

Prädiktor	Lognormal Schätzer [95 % KI]	Weibull Schätzer [95 % KI]
Intercept	0,5455 (-0,3277; 1,4186)	0,8065 (-0,0339; 1,6468)
MSKCC-Risikogruppe		
Günstig vs. Schlecht/NA	0,8405 (0,4116; 1,2695)	0,8575 (0,4352; 1,2799)
Intermediär vs. Schlecht/NA	0,2410 (-0,0928; 0,5747)	0,2256 (-0,0896; 0,5409)
Alter	0,0149 (0,0009; 0,0289)	0,0179 (0,0038; 0,0320)

NA = Keine Angaben
(aus [67])

Auf Basis dieser Gleichung wurde ein Everolimus-Arm zu der AXIS-Studie simuliert. Das Ergebnis dieser Simulation ist in Abbildung 12 dargestellt.



(aus [67])

Abbildung 12: Prädiktive Überlebenskurven für progressionsfreies Überleben für den Axitinib- und Everolimus-Arm

In Zahlen bilden sich die Ergebnisse folgendermaßen ab:

Lognormal Verteilung:

Der berechnete Adjustierungskoeffizient für den Everolimus-Arm beträgt -0,35. Dies entspricht gemäß den Ergebnissen der Simulation einem medianen progressionsfreien Überleben von 3,6 Monaten im Everolimus-Arm und 5,1 Monaten im Axitinib-Arm.

Weibull Verteilung:

Der berechnete Adjustierungskoeffizient für den Everolimus-Arm beträgt -0,48. Dies entspricht gemäß den Ergebnissen der Simulation einem medianen progressionsfreien Überleben von 3,6 Monaten im Everolimus-Arm und 5,8 Monaten im Axitinib-Arm und einem Hazard Ratio von 0,592 zugunsten von Axitinib.

4.3.2.3.2 Gesamtüberleben – 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 4-80: Operationalisierung von Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AXIS	<p>Gesamtüberleben in Monate wurde berechnet als $(\text{Todesdatum} - \text{Datum der Randomisation} + 1) / 30,4 \text{ Tage}$.</p> <p>Zensierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Auswertungszeitpunkt noch lebende Patienten: zensiert zum letzten Zeitpunkt, an welchem der Patient als lebend bestätigt wurde. • Patienten mit fehlenden Verlaufsdaten: zensiert zum Zeitpunkt der Randomisierung
RECORD-1	<p>Gesamtüberleben in Monate wurde berechnet als Differenz zwischen Randomisierungsdatum und Todesdatum. Details zur Zensierung wurden nicht berichtet.</p> <p>Nach Eintreten eines Tumorprogresses konnte der Prüfarzt eine Entblindung des Patienten anfordern und Patienten der Placebo-Gruppe einen Therapiewechsel zu Everolimus anbieten.</p>

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben - STC

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AXIS	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
RECORD-1	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

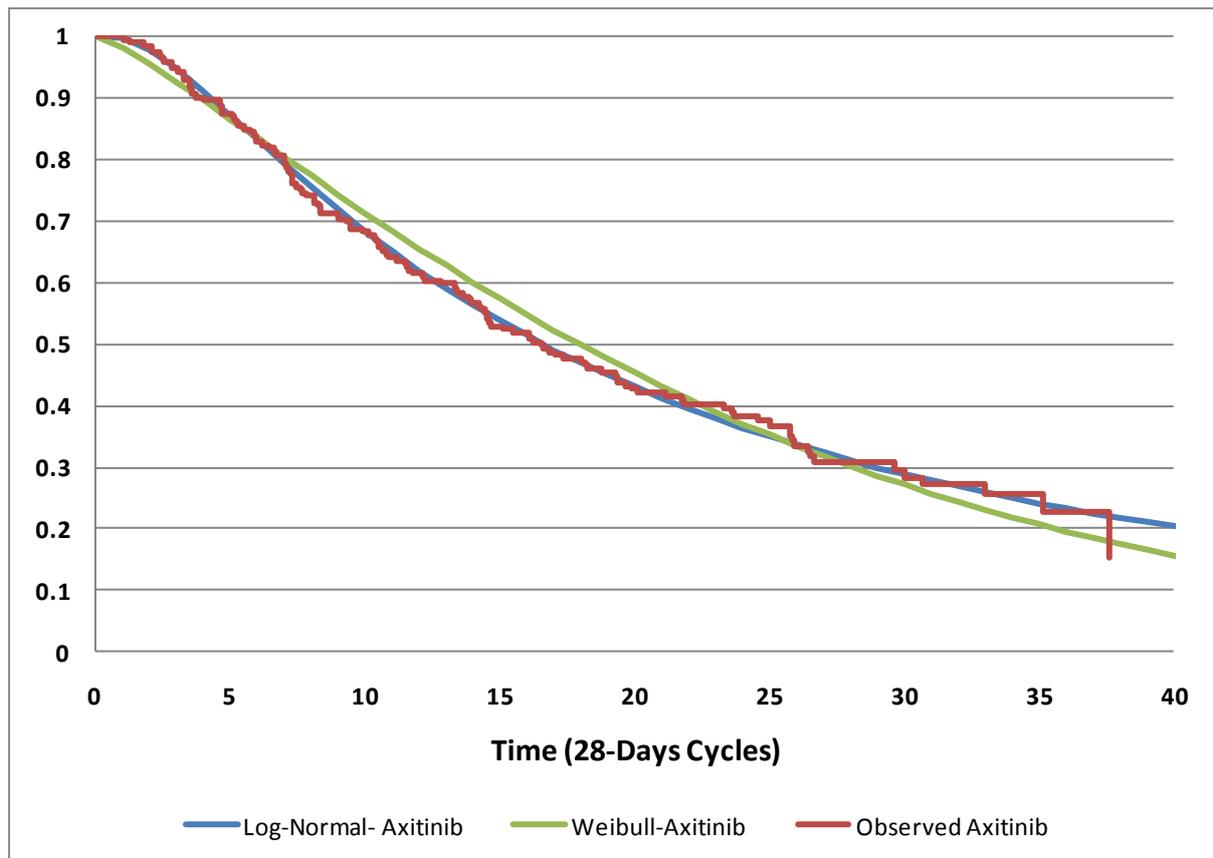
Das in Tabelle 4-81 beschriebene hohe Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben in der RECORD-1 Studie begründet sich durch die Möglichkeit von Patienten im Placebo-Arm nach einem Progress eine Therapie mit Everolimus zu erhalten (siehe auch Tabelle 4-103).

Für die Durchführung des STCs wurden nur die Axitinib- und Everolimus-Arme der AXIS- bzw. RECORD-1-Studie herangezogen. Nachdem der Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie von der potentiellen Verzerrung der Ergebnisse der Placebogruppe unberührt bleibt, kann für die Ergebnisse des STC für das Gesamtüberleben kein erhöhtes Verzerrungspotential festgestellt werden.

Die Erhebungsmethoden des Gesamtüberlebens in der AXIS- und RECORD-1-Studie entsprechen sich ansonsten weitestgehend, so dass auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte hinsichtlich des Verzerrungspotentials des durchgeführten STCs als die in Kapitel 4.3.2.3.3 beschriebenen hinzukommen.

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.

Die Anpassung der Lognormal und Weibull-Verteilungsannahmen an die empirische Überlebenskurve sind in Abbildung 13 dargestellt. Zwar weist die Lognormalverteilung eine etwas bessere Anpassung an die empirische Verteilung auf als die Weibull-Verteilung. Jedoch erscheinen die Langzeitprognosen auf der Basis der Lognormal-Verteilung aus klinischer Sicht zu optimistisch, so dass die Weibull-Verteilung als die validere Verteilungsannahme angesehen wird.



(aus [67])

Abbildung 13: Empirische versus modellierte Überlebenszeitkurve des Gesamtüberlebens für den Axitinib-Arm basierend auf einer Weibull- bzw. Lognormalverteilung

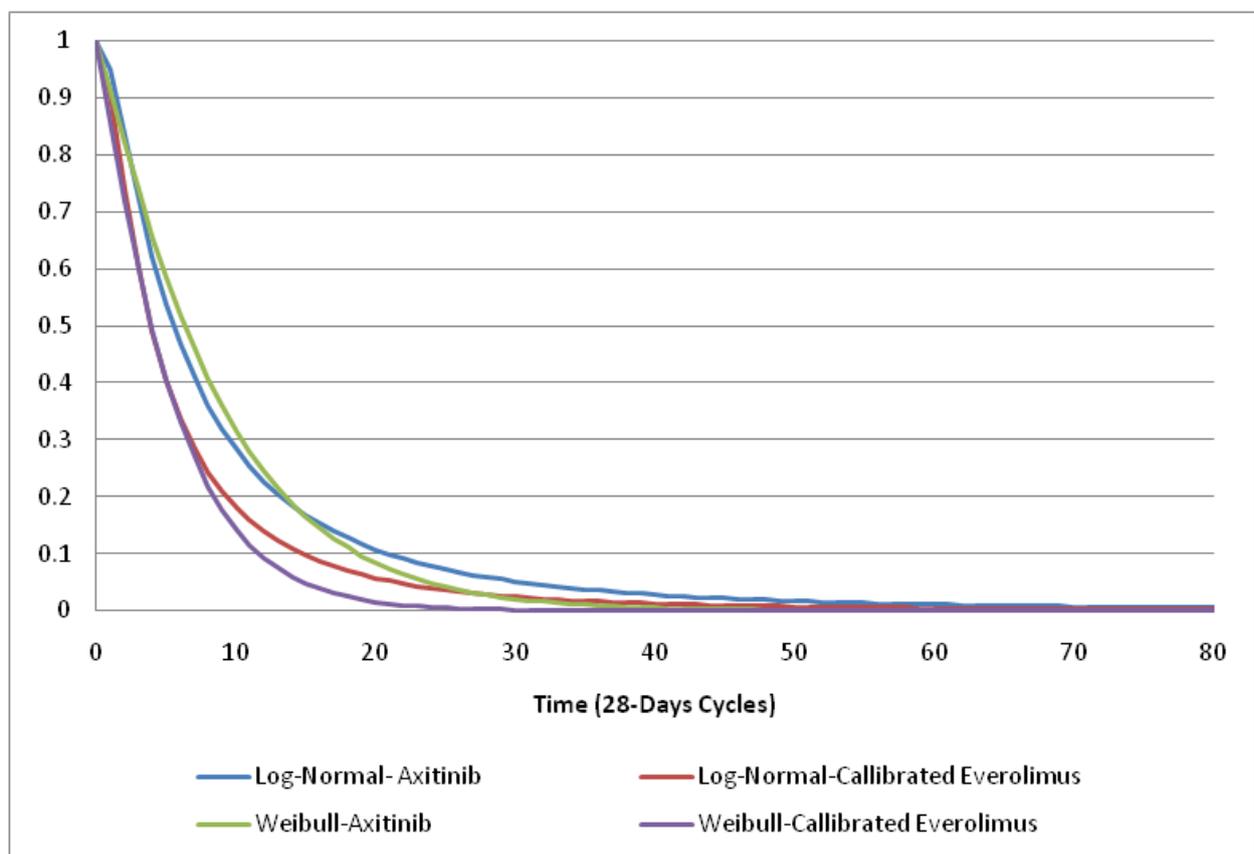
Von den überprüften Kovariablen wurden die Dauer der vorangegangenen Sunitinib-Therapie und die MSKCC-Risikogruppen als prädiktiv für das Gesamtüberleben identifiziert (Tabelle 4-82). Die geschätzten Koeffizienten (Effektgrößen) sind konsistent mit den klinischen Erwartungen: eine schlechte Risikogruppe und eine kürzere Vortherapie mit Sunitinib führen zu einer kürzeren Überlebensdauer. Alle anderen untersuchten Kovariablen waren nicht signifikant (p-Wert < 10 %).

Tabelle 4-82: Prädiktive Faktoren für Gesamtüberleben und geschätzte Koeffizienten - weitere Untersuchungen

Prädiktor	Lognormal Schätzer [95 % KI]	Weibull Schätzer [95 % KI]
Intercept	2,0956 (1,8166; 2,3746)	2,625 (2,369; 2,8809)
MSKCC-Risikogruppe Günstig vs. Schlecht/NA	1,5225 (1,0983; 1,9467)	1,3968 (0,9084; 1,8851)
Intermediär vs. Schlecht/NA	0,5983 (0,2981; 0,8985)	0,4929 (0,2183; 0,7675)
Dauer der Sunitinib-Vortherapie	0,0029 (-0,0005; 0,0064)	0,0013 (-0,0021; 0,0046)

NA = Keine Angaben
(aus [67])

Auf Basis dieser Gleichung wurde ein Everolimus-Arm in der AXIS-Studie simuliert. Das Ergebnis dieser Simulation ist in Abbildung 14 dargestellt.



(aus [67])

Abbildung 14: Prädiktive Überlebenskurven für Gesamtüberleben für den Axitinib und Everolimus-Arm

In Zahlen bilden sich die Ergebnisse folgendermaßen ab:

Lognormal Verteilung:

Der berechnete Adjustierungskoeffizient für den Everolimus-Arm beträgt -0,37. Dies entspricht gemäß den Ergebnissen der Simulation einem medianen Gesamtüberleben von 10,6 Monaten im Everolimus-Arm und 15,2 Monaten im Axitinib-Arm.

Weibull Verteilung:

Der berechnete Adjustierungskoeffizient für den Everolimus-Arm beträgt -0,46. Dies entspricht gemäß den Ergebnissen der Simulation einem medianen Gesamtüberleben von 10,5 Monaten im Everolimus-Arm und 16,5 Monaten im Axitinib-Arm und einem Hazard Ratio von 0,571 zugunsten von Axitinib.

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Es wurden für die indirekten Vergleiche keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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.

Für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus in der Anwendung als Zweitlinientherapie nach einer Sunitinib-Vorbehandlung sollten mangels der Existenz von direkt vergleichenden randomisierter Studien indirekte Vergleiche durchgeführt werden. Untersuchte Endpunkte hierfür waren progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Eine Untersuchung weiterer patientenrelevanter Endpunkte ist mit der aktuell verfügbaren Datenlage nicht möglich.

Als Ergebnis der Informationsbeschaffung wurden neben der AXIS-Studie zwei weitere potentiell geeignete Studien mit ähnlichem Studiendesign identifiziert: die RECORD-1-Studie und die TARGET-Studie.

Bei der RECORD-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 jeweils zu einem der beiden Behandlungsarmen Everolimus oder Placebo randomisiert.

Insgesamt wurden 416 Patienten randomisiert, davon 277 Patienten in den Everolimus- und 139 Patienten in den Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten mit Sunitinib als einziger vorangegangener antineoplastischen Therapie beträgt 16 % (43 Patienten) im Everolimus- und 9 % (13 Patienten) im Placebo-Arm.

Bei der TARGET-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, welche als Zulassungsstudie für Sorafenib in der Indikation fortgeschrittenes RCC diente. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 jeweils zu einem der beiden Behandlungsarmen Sorafenib oder Placebo randomisiert. Insgesamt wurden 903 Patienten randomisiert, davon 451 Patienten in den Sorafenib- und 452 Patienten in die Placebo-Arm. Von diesen Patienten erhielt kein Patient vorab Sunitinib als Erstlinientherapie.

Aufgrund dieser Datenlage sind indirekte Vergleiche mit den Methoden nach Bucher oder Bayesianische Ansätze nicht möglich, da die als Brückenstudie dienenden Studien TARGET und RECORD-1 keine Überschneidungen ihrer Studienpopulation in Bezug auf ihre Vortherapien aufweisen.

Bei dieser Datenlage ist die Anwendung von STCs die am besten geeignete und valide Methode für den Vergleich von Everolimus und Axitinib bezüglich progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Für die Durchführung der STCs wurden nur der Axitinib-Arm der AXIS-Studie und der Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie in der Subpopulation der (nur) mit Sunitinib vorbehandelten Patienten berücksichtigt. Als Modellverteilung wurde eine Weibull-Verteilung als valide angenommen.

Die Ergebnisse der durchgeführten STC sind in Tabelle 4-83 zusammengefasst.

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der Ergebnisse aus STC für den Vergleich Axitinib mit Everolimus in mit Sunitinib vorbehandelte Patienten (basierend auf Weibull-Verteilung)

Patientengruppe	Axitinib	Everolimus	Behandlungseffekt (Axitinib vs. Everolimus)
	Median (Monat)	Median (Monat)	<i>Hazard Ratio</i>
Progressionsfreies Überleben	5,8	3,6	0,592
Gesamtüberleben	16,5	10,5	0,571

Sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch im Gesamtüberleben ist ein deutlicher Vorteil für Axitinib im Vergleich zu Everolimus zu erkennen. Im Median weisen die Patient ein etwa 60 % längere Überlebenszeit bzw. progressionsfreie Zeit auf.

Zur Validität dieser Ergebnisse sind abschließend folgende Bemerkungen zu machen:

Ein kritischer Punkt für den STC besteht darin, dass die RECORD-1-Studie nicht auf Zweitlinientherapien beschränkt war. Die Auswirkungen dieses Unterschieds im Studiendesign auf die Ergebnisse sind schwierig zu beurteilen.

Wenn zum Beispiel ein Patient mehrere Therapielinien erhält, kann dies ein Anzeichen für ein besseres Ansprechen der Therapie oder ein langsamer Krankheitsverlauf sein. Ein Patient könnte sich aber auch nach mehreren Therapielinien in einem deutlich fortgeschrittenerem Krankheitsstatus mit einer geringeren Lebenserwartung befinden und damit verbunden eine geringere Chance haben, von einer weiteren Therapielinie zu profitieren.

Nachdem die Patienten der RECORD-1-Studie häufiger in den günstigeren MSKCC-Risikogruppen zu finden sind (Tabelle 4-76), scheint jedoch die erstere Rationale wahrscheinlicher. Diese Annahme wird zusätzlich gestützt durch die für die RECORD-1-Studie festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-100), welche Patienten mit einem niedrigen Karnofsky-Index und einer geringen Lebenserwartung aus der RECORD-1-Studie - d.h. Patienten in einem fortgeschrittenerem Stadium - ausschließt.

Nachdem die durchgeführten STCs immer nach den MSKCC-Risikogruppen adjustieren (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.2, bzw. Kapitel 4.3.2.3.3.1) wird deshalb von keiner relevanten Verzerrung zugunsten von Axitinib aufgrund der divergierenden Anzahl an zielgerichteten Therapien in beiden Studien ausgegangen.

Eine weitere potentielle Verzerrungsquelle kann durch den Einschluss von Patienten in die RECORD-1-Studie gegeben sein, welche die vorangegangene Sunitinib (oder Sorafenib) Therapie aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen haben. Dies traf tatsächlich bei 21 (16,9 %) der 124 dokumentierten Patienten mit einer vorangegangenen Sunitinib-Behandlung im Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie zu. Hieraus sind jedoch keine Verzerrungen zu erwarten, da sich die Patientencharakteristika und das beobachtete Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben nicht relevant von der Gesamtpopulation unterscheiden [97].

Grundsätzlich basieren STCs immer auf der Annahme, dass bei der Selektion der prädiktiven Faktoren alle möglichen Prädiktoren berücksichtigt (und erhoben) worden sind und die identifizierten Prädiktoren für den betrachteten Endpunkt für den Axitinib-Arm auf den Everolimus-Arm übertragbar sind.

Desweiteren werden STCs auch immer von der Wahl der angenommenen Modellverteilung beeinflusst. Hier unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Berechnungsmodelle (Lognormal- und Weibull-Verteilung) bei der Vorhersage von langen Überlebenszeiten. Die Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Mediane sind jedoch für beide Verteilungsannahmen sehr ähnlich, so dass auch hiervon keine relevante Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist

Trotz dieser einschränkenden Kommentare ist die Anwendung von STCs bei der vorliegenden Datenlage die am besten geeignete Methode für eine validen Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Everolimus für Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung.

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.

Die Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens und seines Ausmaßes bilden Bestimmung Ergebnisse der AXIS-Studie und der STC.

Bei der AXIS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, in die 723 Patienten eingeschlossen wurden mit dem Evidenzlevel Ib. Die Wirksamkeit von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib wurde anhand der patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektives Ansprechen, Gesamtüberleben und Verträglichkeit überprüft. Diese Studie war auch die Grundlage für die Zulassung von Axitinib in Europa und allen anderen Staaten, darunter den Vereinigten Staaten von Amerika.

Die Analyse der Methodik und der Berichterstattung der AXIS-Studie in Hinblick auf mögliche Verzerrungsquellen hat gezeigt, dass die Studie ein niedriges Verzerrungspotential hat. Gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden [87].

Somit liegt eine Studie mit hoher Ergebnissicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib vor. Die Aussagekraft ist damit als *Hinweis* einzustufen.

Für die Wirksamkeit von Axitinib im Vergleich zu Everolimus liegt keine Evidenz aus klinischen Studien vor. Da aufgrund der Studienlage von Axitinib, Everolimus und Sorafenib auch kein valider indirekter Vergleich möglich ist, musste zur Bestimmung des Zusatznutzens von Axitinib gegenüber Everolimus auf einen STC zurückgegriffen werden. Die Methodik des STC ist sehr neu und wird daher nicht in den Allgemeinen Methoden des IQWiGs berücksichtigt. Sie haben eine ähnliche Wertigkeit wie ein indirekter Vergleich, so dass ihre Ergebnisse – wie die Ergebnisse indirekter Vergleiche - nur eine geringe Ergebnissicherheit haben. Dementsprechend ist die Aussagekraft als *Anhaltspunkt* einzustufen.

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. 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.

Herangezogene Studien und Analysen zur Beurteilung des Zusatznutzens

Die Wirksamkeit von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib wurde in der AXIS-Studie untersucht, die auch die Grundlage der Zulassung ist. In die AXIS-Studie, eine randomisierte, multizentrische, offene Studie, wurden 723 Patienten nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einem Zytokin, Sunitinib, Bevacizumab oder Temsirolimus eingeschlossen. Von den 251 mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten erhielten 126 Axitinib und von den 387 mit Sunitinib vorbehandelten Patienten 192 Axitinib.

Die beiden Behandlungsgruppen der Gesamtstudienpopulation waren hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar. Zwischen den beiden Subgruppen der mit einem Zytokin bzw. Sunitinib vorbehandelten Patienten lassen sich jedoch Unterschiede bezüglich MSKCC-Risikoklassifikation, ethnischer Zugehörigkeit, ECOG-Leistungsstatus und Tumorstadium beobachten. Der primäre Endpunkt der AXIS-Studie war das progressionsfreie Überleben, wobei die radiologische Beurteilung des Therapieansprechens durch bezüglich der Studienbehandlung verblindete Gutachter erfolgte. Die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität.

Everolimus wurde erst ein knappes Jahr nach Einschluß des ersten Patienten in die AXIS-Studie in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassen und konnte somit nicht als Komparator berücksichtigt werden. Daher kann keine klinische Studie zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens und dessen Ausmaß von Axitinib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus vorgelegt werden.

Aus diesem Grund sollte auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden eine Studie zu Axitinib (AXIS-Studie), eine

zu Everolimus (RECORD-1-Studie) sowie eine zum Brückenkomparator Sorafenib (TARGET-Studie) identifiziert.

Die Analyse des Studiendesigns sowie der eingeschlossenen Patienten machte deutlich, dass in die TARGET-Studie keine mit Sunitinib vorbehandelten Patienten eingeschlossen worden waren und die Patienten der RECORD-1-Studie sich hinsichtlich der Patientencharakteristika deutlich von denen der AXIS-Studie unterscheiden. Da aufgrund dieser Daten kein methodisch valider indirekter Vergleich möglich ist, wurde von einem indirekten Vergleich Abstand genommen. Stattdessen wurde ein STC von Axitinib und Everolimus durchgeführt. Der Vorteil dieser Methode ist es, dass Sorafenib als Brückenkomparator nicht benötigt wird und die Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Axitinib- und Everolimus-Patienten berücksichtigt werden können.

Die Grundlage für den Nachweis des Zusatznutzens und seines Ausmaßes bilden somit die Ergebnisse der AXIS-Studie und der STC. Alle Aussagen, die auf Basis der Ergebnisse der AXIS-Studie getroffen werden, geben einen Hinweis für das Ausmaß des Zusatznutzens. Alle Aussagen, die auf den Ergebnissen der STC basieren, ergeben einen Anhaltspunkt für das Ausmaß des Zusatznutzens.

Herangezogene Endpunkte zur Beurteilung des Zusatznutzens

Das progressionsfreie Überleben stellt die Zeit dar, in der die Patienten keine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes in Form eines Progresses oder des Todes haben. Eine Progression des fortgeschrittenen RCC bedeutet das Auftreten neuer Metastasen und/ oder das Wachstum bestehender Metastasen bzw. des Primärtumors. Die Einschränkungen der Patienten durch Metastasen und damit verbundene Beschwerden und Symptome wie z. B. Schmerzen, und der damit verbundenen Interventionen, meist die chirurgische Entfernung, ist u. a. von der Lokalisation des Tumors aber auch vom Zustand des Patienten abhängig.

Es gibt direkte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen und einer mildereren Symptomatik bzw. einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenen RCC. Daher ist eins der Ziele der Behandlung des fortgeschrittenen RCC, eine Tumorschrumpfung bzw. ein Ansprechen zu erreichen. Weiterhin lassen aktuelle Untersuchungen die Vermutung zu, dass eine positive Korrelation zwischen Ansprechen und Gesamtüberleben existiert.

Vor diesem Hintergrund werden das progressionsfreie Überleben und das objektive Ansprechen, die beide im Rahmen der AXIS-Studie erhoben wurden, als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens und seines Ausmaßes herangezogen. Das progressionsfreie Überleben war darüber hinaus auch Gegenstand eines STC.

Neben diesen beiden Endpunkten werden auch die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit, definiert als unerwünschte Ereignisse, bei der Bewertung des Zusatznutzens betrachtet.

Das Gesamtüberleben ist offensichtlich ein patientenrelevanter Endpunkt. Allerdings ist die Aussagekraft in der Indikation fortgeschrittenes RCC nach Versagen von vorangegangener Therapie eingeschränkt. Der Einfluss von nachfolgenden Therapien, die im Ermessen der behandelnden Ärzte liegen, auf das Gesamtüberleben steigt mit der Dauer, die die Patienten nach Eintritt des Progresses weiter leben. Dadurch wird es schwierig einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben, der eindeutig auf ausschließlich eine der beiden Studienbehandlungen zurückgeführt werden kann, nachzuweisen.

Anwendbarkeit der quantitativen Operationalisierung des IQWiG

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat im Rahmen der Dossierbewertung A11-02 eine Matrix zur quantitativen Operationalisierung zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgeschlagen und diese bei allen folgenden Dossierbewertungen herangezogen. Diese Matrix und insbesondere die darin genannten Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens wurden bisher nicht vom G-BA anerkannt und werden, u.a. von Medizinern und Biometrikern, intensiv diskutiert. Bei der Ableitung der Schwellenwerte für diese Matrix wurde von der Prämisse ausgegangen, dass zwei adäquat geplante Studien zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorliegen.¹⁴

Mit der AXIS-Studie liegt für Axitinib eine Phase III-Studie in der Indikation des fortgeschrittenen RCC vor. Laut der „*Points to Consider with Application with 1. Metaanalyses; 2. One Pivotal Study*“ (CPMP/EWP/2330/99) ist unter bestimmten Bedingungen nur eine Zulassungsstudie erforderlich. Dazu zählen insbesondere Anforderungen an interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und interne Konsistenz, die bei der AXIS-Studie erfüllt wurden.

Darüber hinaus handelt es sich beim fortgeschrittenen RCC um eine eher seltene Erkrankung, deren Prävalenz sich im Bereich von seltenen Erkrankungen, sog. Orphan Diseases, bewegt. Eine Erkrankung wird in der EU als Orphan Disease klassifiziert, wenn die Prävalenz nicht höher als 5 von 10.000 Personen ist. Die Prävalenz des fortgeschrittenen RCC liegt geringfügig über der für Orphan Disease definierten Prävalenz. In den letzten Jahren stieg die Prävalenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms etwas an, was auch auf das längere Gesamtüberleben nach der Einführung der modernen zielgerichteten Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (Sorafenib und Sunitinib) zurückgeführt werden kann.

Die Anzahl an Patienten, die für einen Einschluss in AXIS in Frage kamen, war nochmals stark reduziert, da es sich um Patienten in der Zweitlinie handeln musste – unabhängig von den zusätzlich vorliegenden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.

Die Zulassung wurde auf Basis nur einer Studie, der AXIS-Studie, erteilt. Daraus wird deutlich, dass die AXIS-Studie als ausreichend angesehen wurde. Weiterhin hätte die Durchführung einer zweiten Studie auch aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung und erst recht aufgrund der geringen Anzahl einschlußfähiger Patienten zu einer längeren

¹⁴ http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf

Verzögerung im Prozess der klinischen Entwicklung und damit auch im Zulassungsprozess geführt, wodurch den betroffenen Patienten die Therapie mit Axitinib noch länger vorenthalten worden wäre.

Daher liegen derzeit keine zwei Phase III-Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens vor, sondern nur eine einzige. Die Schwellenwerte der Matrix zur quantitativen Operationalisierung können daher für die Bewertung des Zusatznutzens für Axitinib nicht herangezogen werden. Es ist davon auszugehen, dass beim Vorliegen von nur einer randomisierten kontrollierten Studie die Schwellenwerte niedriger sein müssten, um die statistische Power zu halten. Die STC-Methodik liefert zu dem keine Konfidenzintervalle.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den betrachteten Populationen

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib* gibt es einen *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzens* von Axitinib im Vergleich zur vom G-BA festgelegten *zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus*.

Dieser Zusatznutzen begründet sich vor allem darin, dass die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Betrachtungszeitraum (gemessen durch den Hazard Ratio) durch Axitinib im Vergleich zu Everolimus um mehr als 40 % gesenkt werden kann. Dies wird durch vergleichbare Ergebnisse für das *Gesamtüberleben* gestützt.

Die *objektive Ansprechrate* wurde im Rahmen der STC nicht untersucht. Allerdings unterscheiden sich die Wirkmechanismen von Axitinib und Everolimus. Axitinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der direkt und spezifisch die Angiogenese des Tumors hemmt. Bei einem stark angiogenem Tumor wie dem fortgeschrittenen RCC führt die Therapie mit Axitinib zu einer Tumorschrumpfung [116]. Demgegenüber wirkt die Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus im Allgemeinen eher stabilisierend auf die Tumorgroße.

Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen klinischer Studien AXIS und RECORD-1 zu den beiden Wirkstoffen wieder: ein klinisch relevantes objektives Ansprechen entsprechend der RECIST-Kriterien, d. h. eine Verkleinerung des größten unidimensionalen Durchmessers der Zielläsionen um mind. 30 %, wurde unter Axitinib in der AXIS-Studie bei 11 % der Patienten mit einer Sunitinib-Vorbehandlung erzielt [8]. Dagegen konnte dies für Everolimus in der RECORD-1-Studie nur bei 1,8 % der Patienten erreicht werden [110]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die objektive Ansprechrate von Axitinib in einem direkten Vergleich zu Everolimus deutlich höher ausfallen würde als die von Everolimus.

Die *Verträglichkeit* und die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* von Axitinib im Vergleich zu Everolimus wurden ebenfalls nicht im Rahmen einer STC untersucht. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass Axitinib schlechter verträglich ist als Everolimus oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität stärker negativ beeinflusst.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin* gibt es einen *Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur vom G-BA festgelegten *zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib*.

Der erhebliche Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Sorafenib besteht in der Verringerung der *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Studienzeitraum von mehr als 50 %. Selbst wenn dieses Ergebnis in die Matrix zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens eingeordnet würde, ohne zu berücksichtigen, dass für Axitinib nur eine einzige Studie im Rahmen der Zulassung vorgelegt werden musste, hätte Axitinib im Hinblick auf den Endpunkt progressionsfreies Überleben einen erheblichen Zusatznutzen.

Die *objektive Ansprechrate* wird durch die Therapie mit Axitinib bei den mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Sorafenib mehr als verdoppelt. Dies ist wahrscheinlich mit einer bedeutsamen Senkung der Symptomatik verbunden.

Durch die Behandlung mit Axitinib wird das *Gesamtüberleben* gegenüber Sorafenib mit der Behandlung verlängert. Diese Verlängerung ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* zeigen sich geringe – nicht signifikante – Vorteile von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib.

Diese positiven Effekte in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität durch die Behandlung mit Axitinib werden durch eine bessere *Verträglichkeit* unterstützt. So treten über die Behandlungsdauer bei den mit Axitinib behandelten Patienten weniger unerwünschte Ereignisse auf und das Erstauftreten ist auch deutlich später.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [Zielpopulation]* gibt es einen *Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur der von Pfizer als *zweckmäßigen Vergleichstherapie* angesehenen Therapie mit *Sorafenib*.

Durch die Behandlung mit Axitinib verringert sich die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Studienzeitraum im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib um etwa 33 %. Ebenso wie beim Zusatznutzen der mit einem Zytokin vorbehandelter Patienten würde die Einordnung des Ergebnisses in die Matrix zur quantitativen Operationalisierung des Zusatznutzens dazu führen, dass Axitinib in der Zielpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen würde. Und dies obwohl nicht zwei sondern nur eine einzige Studie zur Einstufung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Die Ergebnisse zur *Verträglichkeit* in dieser Population ähneln denen in der Population der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten. Für die Zielpopulation liegen auch Ergebnisse für Therapieabbrüche und –unterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor.

Diese zeigen, dass die Therapieabbrüche und –unterbrechungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Axitinib-Gruppe signifikant niedriger sind als in der Sorafenib-Gruppe.

Die Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird durch Axitinib gegenüber Sorafenib verlängert. Dieses Ergebnis erreicht keine statistische Signifikanz.

In Bezug auf die *objektive Ansprechrates* und das *Gesamtüberleben* waren die Ergebnisse in der Zielpopulation auch mit denen in der Population der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten vergleichbar. Da die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zu der mit einem Zytokin vorbehandelten Patienten allerdings nicht so gravierend sind, ist der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei erwachsenen Patienten *nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib* gibt es einen *Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen* von Axitinib im Vergleich zur der von Pfizer als *zweckmäßigen Vergleichstherapie* angesehenen Therapie mit Sorafenib.

Die Behandlung mit Axitinib senkt die *Progressionswahrscheinlichkeit* über den Betrachtungszeitraum im Vergleich zu Sorafenib um mehr als 25 %. Beim *Gesamtüberleben* sind auch Vorteile von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib zu beobachten. Allerdings ist das Ergebnis nicht signifikant.

Die *objektive Ansprechrates* war in der Axitinib-Gruppe etwa 1,5 mal so hoch wie in der Sorafenib-Gruppe. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant.

Die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Betrachtungszeitraum durch Axitinib im Vergleich zu Sorafenib kann um mehr als 20 % gesenkt werden. Für die Verschlechterung im FKSI-15 ist die Senkung statistisch signifikant.

Sowohl die Inzidenzdichteverhältnisse für unerwünschte Ereignisse als auch die Zeit bis zum Erstauftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigen eine signifikant bessere *Verträglichkeit* für Axitinib.

Tabelle 4-84: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Axitinib

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Endpunkt*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Everolimus	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,592	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektive Ansprechrates</i> Keine Angaben	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,571	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Keine Angaben	
		<i>Verträglichkeit</i> Keine Angaben	
Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,464 [0,318; 0,676]	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
		<i>Objektives Ansprechrates</i> RR = 2,392 [1,434; 3,992]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,813 [0,555; 1,191]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,933 [0,645; 1,351] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,858 [0,593; 1,241]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,862 [0,668; 1,112] Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs HR = 0,615 [0,474; 0,798]	
Zielpopulation	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,665 [0,544; 0,812]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektives Ansprechrates</i> RR = 2,056 [1,408; 3,003]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,969 [0,800; 1,174]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,873 [0,702; 1,087] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,846 [0,685; 1,044]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,798 [0,687; 0,926] Zeit bis zum Erstaufreten eines UEs: HR = 0,706 [0,607; 0,821]	

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Endpunkt*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Sorafenib	<i>Progressionsfreies Überleben</i> HR = 0,741 [0,573; 0,958]	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		<i>Objektive Ansprechrate</i> RR = 1,477 [0,792; 2,754]	
		<i>Gesamtüberleben</i> HR = 0,997 [0,782; 1,270]	
		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-DRS: HR = 0,771 [0,576; 1,032] Zeit bis zu einer Verschlechterung im FKSI-15: HR = 0,755 [0,571; 0,997]	
		<i>Verträglichkeit</i> IDV der UE = 0,726 [0,592; 0,890] Zeit bis zum Erstauftreten eines UEs: HR = 0,758 [0,617; 0,932]	

* Es werden sowohl die Punktschätzer als auch – wenn vorhanden – die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

HR = Hazard Ratio (Werte unter 1 weisen einen Vorteil von Axitinib gegenüber der betrachteten Vergleichstherapie aus)
RR = Relatives Risiko einer positiven Tumorantwort (Werte über 1 weisen einen Vorteil gegenüber der betrachteten Vergleichstherapie aus)

IDV = Inzidenzdichteverhältnisse, UE = unerwünschte Ereignisse

Evidenzbasierte Therapiesequenz durch AXIS-Studie

In der AXIS-Studie wurden erstmals zwei aktive Substanzen, Axitinib und Sorafenib, in der Zweitlinientherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie miteinander verglichen. Dadurch gibt es nun die erste durch Studienergebnisse belegte Therapiesequenz über drei Therapielinien hinweg. Dies gilt insbesondere nach einer Erstlinientherapie mit Sunitinib, was den derzeitigen Versorgungsstandard in dieser Therapielinie bildet.

Die AXIS-Studie als bisher einzige reine Zweitlinien-Studie hat gezeigt, dass sich an die Behandlung mit Sunitinib eine Behandlung mit Axitinib anschließen sollte, da Axitinib Sorafenib überlegen ist.

Theoretisch könnte auch aufgrund der Ergebnisse der RECORD-1-Studie Everolimus in der Zweitlinie direkt nach Sunitinib gegeben werden. Allerdings ist die Datenbasis und damit die Evidenzbasis dieser Studie mit Bezug auf die Zweitlinie im Vergleich zur AXIS-Studie eher gering. Es wurden in der RECORD-1-Studie, welche keine reine Zweitlinienstudie wie AXIS war sondern auch Dritt-, Viert- und Fünftlinientherapien mit einschloss, lediglich 43 Patienten mit Everolimus und 13 Patienten mit Placebo in der Zweitlinie nach Sunitinib behandelt. Außerdem erfolgte keine Stratifizierung entsprechend der Vortherapie (nach Sunitinib). Im STC zeigte sich darüber hinaus eine Überlegenheit von Axitinib gegenüber Everolimus bezüglich PFS und auch OS in der Zweitlinientherapie.

Um nicht nur evidenzbasiert in der Zweitlinie mit Axitinib zu therapieren, sondern auch in der Drittlinie, müsste sich eine Therapie mit Everolimus anschließen. Nur für Everolimus liegen für diese Therapielinie Ergebnisse aus einer randomisierten klinischen Studie (RECORD-1-Studie) vor.

Es konnte in der RECORD-1-Studie gezeigt werden, dass Everolimus auch in der Drittlinie (nach 2 Tyrosinkinaseinhibitoren) bezüglich des medianen progressionsfreien Überlebens Placebo überlegen ist (4,0 vs. 1,8 Monate; $p < 0,001$) [111]. Auch in der Drittlinie (nach 2 Tyrosinkinaseinhibitoren) lässt sich ein vergleichbar besseres progressionsfreies Überlebens erzielen wie in der Zweitlinie (nach einem Tyrosinkinaseinhibitor). Die Hazard Ratio für die Subgruppe „Everolimus nach einem Tyrosinkinaseinhibitor“ im Vergleich zu „nach 2 Tyrosinkinaseinhibitoren“ betrug jeweils 0,32 [111].

Darüber hinaus ist nun nicht nur eine evidenzbasierte Therapie über 3 Therapielinien hinweg möglich, sondern auch eine Therapie entsprechend des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel über die gesamte Sequenz, d. h. mit Sunitinib in der Erstlinie, Axitinib in der Zweitlinie und Everolimus in der Drittlinie. Insofern wird mit Axitinib eine Lücke in der Therapie des fortgeschrittenen RCC geschlossen. Letztendlich bedeutet dies eine höhere therapeutische Sicherheit – aber auch eine Vereinfachung der Therapie und somit einen beträchtlichen 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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
vorangegangene Therapie mit Sunitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Beträchtlich
vorangegangene Therapie mit einem Zytokin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Erheblich
Zielpopulation (vorangegangene Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Beträchtlich
Vorangegangene Erstlinientherapie mit Sunitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Beträchtlich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils

für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für einen direkten und indirekten Vergleich des patientenrelevanten Nutzens von Axitinib mit Everolimus für mit Sunitinib vorbehandelten Patienten liegen keine geeigneten vergleichenden, randomisierten Studien vor.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Die Sektion weitere Untersuchungen wurde für die Darstellung des von Pfizer durchgeführten STC genutzt. Die Darstellung begründet sich aus der vorhandenen Studienlage, welche weder die Anwendung von direkten Vergleichen noch von indirekten Vergleichen erlaubt.

Die Durchführung einer Studie mit Everolimus als Komparator war nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Planung von konfirmativen Phase 3 Studien für Axitinib Everolimus noch nicht zugelassen war.

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵, Molenberghs 2010¹⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

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

¹⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

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

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

Tabelle 4-87: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Titel	Datenquelle
AXIS	Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial	Studienregistereintrag Clinical Trials.gov [71] Studienregistereintrag International Clinical Trials Registry Platform [72] Studienregistereintrag EU Clinical Trials Register [73] Publikation Rini et al. [77] Studienbericht Pfizer [8-10, 65, 78]
RECORD-1	Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib (RECORD-1)	[93] [96-104]
TARGET	A Phase III Randomized Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer.	[94, 95] [105-107]

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finaler Entwurf 2012a.
2. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finale Version 2012b.
3. EC. European Commission. Health & Consumers Directorate-General. NOTE TO THE MEMBERS OF THE STANDING COMMITTEE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE/STANDING COMMITTEE ON VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Subject: Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Inlyta - Axitinib", a medicinal product for human use. EU/1/12/777/001-006 - EMEA/H/C/2406. Brussels 2012.
4. UICC. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (eds.). Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours -7thed. Changes between the 6th and 7th editions. 2009.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-040, Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss 2012.
6. Bayer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Nexavar. Berlin: Bayer Pharma AG, 2011 Oktober 2011. Report No.
7. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor. 2012.

8. Pfizer. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell : Axis Trial Final Full Clinical Study Report; 2011d.
9. Pfizer. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial Corrected Clinical Study Report. 2011f.
10. Pfizer. Ergänzende Analysen zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2012l.
11. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, Jewett MA, Kapoor A, Kollmannsberger C, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Current oncology*. 2011;18 Suppl 2:S11-9. Epub 2011/10/06.
12. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, De Ruvo N, Montalti R, Longo C, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2011;17(43):4747-56. Epub 2011/12/08.
13. Hairulfaizi H, Rohaizak M, Naqiyah I, Yahya M, Tan G, Zainuddin Z. Breast and Axillary Lymph Nodes Metastasis five years after Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma A Case Report and Review of the Literature. *The Libyan journal of medicine*. 2009;4(3):120-2. Epub 2009/01/01.
14. Iesalnieks I, Winter H, Bareck E, Sotiropoulos GC, Goretzki PE, Klinkhammer-Schalke M, et al. Thyroid metastases of renal cell carcinoma: clinical course in 45 patients undergoing surgery. Assessment of factors affecting patients' survival. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(6):615-24. Epub 2008/06/27.
15. Terada T. Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma: a report of two cases. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2012;5(2):175-8. Epub 2012/03/09.
16. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *Journal of medical case reports*. 2011;5:429. Epub 2011/09/06.
17. Tatoglu MT, Ozulker T, Degirmenci H, Sayiotalgan AT. Subcutaneous fatty tissue metastasis from renal cell carcinoma detected with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2011;26(1):27-30. Epub 2011/10/05.
18. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(4):973-80. Epub 2011/09/06.
19. Ljungberg BH, D.C.; Kuczyk, M.A.; Merseburger, A.S.; Mulders, P.F.A.; Patard, J.J.; et al. European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet] Ort unbekannt2007 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 30.01.].
20. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011a;185(2):439-44. Epub 2010/12/21.
21. Karam JA, Wood CG. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011b;25(4):753-64. Epub 2011/07/19.
22. Kramer MW MA, Peters I, Waalkes S, Kuczyk MA. Systemische und operative Therapie des metastasierten Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Der Urologe*. 2011:1-6.

23. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology*. 2010;28(4):543-7. Epub 2010/05/05.
24. Kirchner H CJ, Gauler T, Overkamp F, Schmidinger M, De Santis M et al. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Empfehlungen der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Internet] Unbekannt. 2011 [Aktualisierung April 2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>.
25. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998;159(4):1163-7. Epub 1998/03/21.
26. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int*. 1999;84(4):405-11. Epub 1999/09/01.
27. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(4):284-91. Epub 2011/08/02.
28. Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone*. 2011;48(1):160-6. Epub 2010/09/22.
29. Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *The British journal of surgery*. 2009;96(6):579-92. Epub 2009/05/13.
30. Shuch B, La Rochelle JC, Klatter T, Riggs SB, Liu W, Kabbinavar FF, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: presentation, recurrence, and survival. *Cancer*. 2008;113(7):1641-8. Epub 2008/08/02.
31. Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, Shintaku I, Ohyama C, Satoh M, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2002;9(11):618-25; discussion 26; author reply 27. Epub 2003/01/22.
32. DGN. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien der DGN. Solide Hirnmetastasen. 2008.
33. Weis J BA. Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt*. 2011;54:46-51.
34. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11. Epub 2004/07/09.
35. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(5):1091-6. Epub 2010/03/17.
36. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):977-88. Epub 2011/08/23.
37. Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J, et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Journal of medical economics*. 2012. Epub 2012/07/20.

38. EMA. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. 2005.
39. EMA. Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). CPMP/EWP/205/95/Rev.4. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Draft Agreed by Working Party. 2011.
40. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002;7(4):135-40. Epub 2002/12/12.
41. Dahlman P, Brekkan E, Magnusson A. CT of the kidneys: what size are renal cell carcinomas when they cause symptoms or signs? *Scandinavian journal of urology and nephrology.* 2007;41(6):490-5. Epub 2007/09/14.
42. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Salfellner M, Winkler S, Langner C, et al. Impact of tumor-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single-center experience of 683 patients. *Urology.* 2003;62(6):1024-8. Epub 2003/12/11.
43. Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, Kondo Y, Takenaka A, Inoue TA, et al. Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int.* 2010;106(11):1643-7. Epub 2010/06/18.
44. Miyake H, Harada KI, Kusuda Y, Fujisawa M. Health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology.* 2011. Epub 2011/12/27.
45. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 2012;48(3):311-23. Epub 2011/06/22.
46. Staehler M. Erstlinientherapie des mRCC mit Sunitinib – ein Fallbericht. Hohes objektives Ansprechen wesentlich für längeres Gesamtüberleben. *Journal 06/2012 Onkologie Sonderdruck.* 2012.
47. Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH, Florcken A, Schmittel A, Otto T, et al. Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011;22(3):657-63. Epub 2010/09/28.
48. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):482-7. Epub 2012/01/11.
49. Escudier B. Tumor burden as an independent prognostic factor in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Abstract; *Renal Cell Cancer, General Poster Session.* 2012a.
50. Basappa NS, Elson P, Golshayan AR, Wood L, Garcia JA, Dreicer R, et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer.* 2011;117(6):1183-9. Epub 2010/10/21.
51. Krajewski KM, Guo M, Van den Abbeele AD, Yap J, Ramaiya N, Jagannathan J, et al. Comparison of four early posttherapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, Choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *European urology.* 2011;59(5):856-62. Epub 2011/02/11.

52. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *European urology*. 2011;60(6):1273-9. Epub 2011/07/26.
53. Grünwald VS, C; Fenner, M; Woike, M; Kalanovic, D. Early Tumor Shrinkage as a Response to VEGF Inhibitors is a Valuable Predictor of Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Hannover Medical School, Department of Hematology and Oncology. Poster Presentation at ASCO 2012. 2012.
54. Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A, et al. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):1023-30. Epub 2012/03/23.
55. Molina AMZ, J; Lin, X; Niculescu, L; Korytowsky, B; Mateczak, E; Wiltshire, R; Motzer, R.J. Sunitinib Objective Response in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Analysis of 1,059 Patients Treated on Clinical Trials. Poster presentation Presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, USA. 2012.
56. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2261-6. Epub 1998/06/17.
57. Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1114-20. Epub 2007/09/25.
58. Miller K BL, Gschwend J, Keilholy U. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuel Urol* 2011;42:242-6.
59. Escudier B, Szczylik C, Porta C, Gore M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012b;9(6):327-37. Epub 2012/04/05.
60. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1642-9. Epub 2009/11/12.
61. Harmenberg U LS, Wahlgren T, Kowalski J, Jakobsson M, Sandin R, Ljungberg B, Sandström P. Treatment and Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Swedish Population-based Study (2000–2008). Abstract; Presented at the 2012 American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA, USA, February 2–4, 2012. 2012.
62. Wahlgren T KJ, Lundstrom S, Harmenberg U, Sandström P, Jakobsson M, Sandin R, Ljungberg B. Evolution of Overall Survival in Renal Cell Carcinoma (2000-2008): Results from a Swedish Population-based Study. Abstract; 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 23-27, 2011. 2011.
63. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(4):285-93. Epub 2007/07/25.
64. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *The journal of supportive oncology*. 2006;4(4):191-9. Epub 2006/05/04.

65. Pfizer. Axitinib (AG-013736) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Common Technical Document 2.7.4. Summary of Clinical Safety. 2011g.
66. Collins S. Abacus International. Statistical analysis of second line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC): Efficacy Final Report. 2011.
67. Pfizer. Simulated Treatment Comparison. Axitinib vs. Everolimus and Best Supportive Care. 2012n.
68. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91. Epub 1997/06/01.
69. O'Hagan AL, BA. Bayesian Initiative in Health Economics & Outcomes Research. Centre for Bayesian Statistics in Health Economics. a primer on Bayesian Statistics in Health Economics and Outcomes Research: MEDTAP International, Inc.; 2003.
70. Caro JJ, Ishak KJ. No head-to-head trial? simulate the missing arms. *PharmacoEconomics*. 2010;28(10):957-67. Epub 2010/09/14.
71. Pfizer. Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer [Internet] Ort unbekannt: In: *ClinicalTrials.gov*; 2008a [Aktualisierung 16.07.2012 Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00678392>.
72. Pfizer. Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer [Internet] Ort unbekannt: In: International Clinical Trials Registry Search Platform; 2008b [Aktualisierung 24.07.2012 Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00678392>.
73. Pfizer. AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL. [Internet] Ort unbekannt: In: EU Clinical Trials Register; 2008c [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Axitinib+and+renal+cell+cancer>.
74. Pfizer. Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. [Internet] Ort unbekannt: In: *clinicaltrials.gov*; 2009a [Aktualisierung 16.07.2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00920816>.
75. Pfizer. Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer [Internet] Ort unbekannt: In: International Clinical Trials Registry Search Platform; 2009b [Aktualisierung 24.07.2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00920816>.
76. Pfizer. AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). [Internet] Otr unbekannt: In: EU Clinical Trials Register; 2009c [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Axitinib+and+renal+cell+cancer>.
77. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9. Epub 2011/11/08.
78. Pfizer. Protocol A4061032. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: AXIS Trial. Final Statistical Analysis Plan (SAP). 2009d.
79. NCI. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 2.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS

- March 1998. [Internet] 1998 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 20.09.]; Erhältlich über:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf#search=%22ECOG%20karnofsky%22%29.
80. Zustovich F, Lombardi G, Nicoletto O, Pastorelli D. Second-line therapy for refractory renal-cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(1):112-22. Epub 2011/09/29.
81. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115(1):61-7. Epub 2008/12/04.
82. Mancuso A, Di Paola ED, Leone A, Catalano A, Calabro F, Cerbone L, et al. Phase II escalation study of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who have been previously treated with anti-angiogenic treatment. *BJU Int*. 2012;109(2):200-6. Epub 2012/01/04.
83. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, Wood L, Mekhail T, Dreicer R, et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol*. 2008;179(1):81-6; discussion 6. Epub 2007/11/13.
84. Garcia JA, Hutson TE, Elson P, Cowey CL, Gilligan T, Nemeč C, et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer*. 2010;116(23):5383-90. Epub 2010/09/02.
85. Therasse P, Arbuć SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
86. Pfizer. Clinical Protocol. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: AXIS-Trial. 2009e.
87. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0. 23.09.2011. Köln: 2011.
88. NCI. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. [Internet] 2003 [Aktualisierung 09. August 2006; Zugriff am 2012 05.03.]; Erhältlich über:
<http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf>.
89. ICH. International Conference on Harmonization. ICHE3. Guideline for Industry. Structure and Content of Clinical Study Reports. . 1996.
90. EMA. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Inlyta 2012.
91. Pfizer. Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib (INTORSECT). [Internet] Ort unbekannt: In: *ClinicalTrials.gov*; 2007 [Aktualisierung 27.08.2012; Zugriff am 2012 20.09.]; Erhältlich über:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00474786?term=NCT00474786&rank=1>.
92. Pfizer. Pfizer Provides Topline Results From Phase 3 Study Of Torisel® As Second-Line Treatment In Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) [Internet] Unbekannt: Pfizer; 2012m [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 20.09.]; Erhältlich über:

- http://www.pfizer.com/news/press_releases/pfizer_press_release.jsp?guid=20120515006852en&source=RSS_2011&page=2.
93. Novartis. Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib (RECORD-1). [Internet] Ort unbekannt: In: ClinicalTrials.gov; 2006 [Aktualisierung 09.04.2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410124?term=NCT00410124&rank=1>.
 94. Bayer. Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer. [Internet] Ort unbekannt: In: ClinicalTrials.gov; 2003a [Aktualisierung 09.11.2011; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00073307?term=nct00073307&rank=1>.
 95. Bayer. Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer [Internet] Ort unbekannt: In: International Clinical Trials Registry Platform; 2003b [Aktualisierung 17.08.2010; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00073307>.
 96. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*. 2011;16(5):632-40.
 97. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. *British journal of cancer*. 2012;106(9):1475-80.
 98. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer*. 2012;48(3):333-9.
 99. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256-65.
 100. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *The Lancet*. 2008;372(9637):449-56.
 101. Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, et al. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *European Journal of Cancer*. 2012;48(10):1512-8.
 102. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: An exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 trial. *European urology*. 2012;61(4):826-33.
 103. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011;41(1):17-24.
 104. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(3):396-403.

105. Escudier B. New Perspectives: An Oral Multikinase Inhibitor in Patients with Advanced RCC. *European Urology, Supplements*. 2007b;6(7):499-504.
106. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007a;356(2):125-34.
107. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312-8. Epub 2009/05/20.
108. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
109. Motzer RJ, Escudier BJ, Oudard S, Porta C, Hutson TE, Bracarda S, et al. RAD001 plus best supportive care (BSC) vs BSC plus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC), that has progressed on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase III study [abstract no. LBA5026]. 2008b. p. 256.
110. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256-65. Epub 2010/06/16.
111. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):333-9. Epub 2012/01/03.
112. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 2):6302S-3S. Epub 2004/09/28.
113. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-40. Epub 1999/11/24.
114. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):417-28. Epub 2011/06/15.
115. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4469-74. Epub 2009/08/05.
116. Faivre SD, G; Sargent, W; Raymond, E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nature Reviews, Drug Discovery*. 2007;6(September 2007):734-45.
117. Knox JJ, Kay AC, Schiff E, Hollaender N, Rouyrre N, Ravaud A, et al. First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no.TPS232]. 2010. p. 39.
118. Novartis. Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

- (RECORD-3). [Internet] Unbekannt2009 [Aktualisierung April 2012; Zugriff am 2012 21.09.]; Erhältlich über: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00903175>.
119. Doehn C, Peters HD. Sorafenib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Sorafenib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Onkologe*. 2006;12(10):1043-53.
 120. Jain L, Venitz J, Figg WD. Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). *Cancer Biology and Therapy*. 2006;5(10):1270-2.
 121. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Gore M, Desai A, et al. Final findings from a Phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. 2005. p. 388.
 122. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2505-12.
 123. Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, O'Dwyer P, Kaye S, Xiong H, et al. Preliminary activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT) [abstract]. 2004. p. 381.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Um für die Subpopulation der mit Sunitinib vorbehandelten Patienten einen indirekten Vergleich durchführen zu können, wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach Studienpublikationen zu Axitinib, Everolimus und Sorafenib durchgeführt:

Bibliographische Literaturreche zu Axitinib

Datenbankname Cochrane-Datenbanken
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 29.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	721418
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	661
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc")) OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	188
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	9
5	2 OR 3 OR 4	679
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	20832
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	121
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	12045
9	6 OR 7 OR 8	30035
10	5 AND 9	503
11	((((CT D "inlyta" OR UT="inlyta" OR IT="inlyta" OR SH="inlyta") OR (CTG D "inlyta" OR UTG="inlyta" OR ITG="inlyta" OR SHG="inlyta"))) OR FT=inlyta) OR TI=inlyta	0

Datenbankname Cochrane-Datenbanken
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 29.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	((((CT D "axitinib" OR UT="axitinib" OR IT="axitinib" OR SH="axitinib")) OR (CTG D "axitinib" OR UTG="axitinib" OR ITG="axitinib" OR SHG="axitinib"))) OR FT=axitinib) OR TI=axitinib	12
13	((((CT D "AG013736" OR UT="AG013736" OR IT="AG013736" OR SH="AG013736")) OR (CTG D "AG013736" OR UTG="AG013736" OR ITG="AG013736" OR SHG="AG013736"))) OR FT=AG013736) OR TI=AG013736	0
14	((((CT D "AG 013736" OR UT="AG 013736" OR IT="AG 013736" OR SH="AG 013736")) OR (CTG D "AG 013736" OR UTG="AG 013736" OR ITG="AG 013736" OR SHG="AG 013736"))) OR FT=AG 013736) OR TI=AG 013736	5
15	((((CT D "AG-013736" OR UT="AG-013736" OR IT="AG-013736" OR SH="AG-013736")) OR (CTG D "AG-013736" OR UTG="AG-013736" OR ITG="AG-013736" OR SHG="AG-013736"))) OR FT=AG-013736) OR TI=AG-013736	5
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	12
17	10 AND 16	3

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	29.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME95	11070472
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	19638
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc")) OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	6460
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	15302
5	2 OR 3 OR 4	20209
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	340839
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	4575
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	326508
9	6 OR 7 OR 8	632026
10	5 AND 9	10474
11	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	245085
12	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE)	275433
13	CT=Randomized*	122201
14	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE)	102464
15	CT=placebo*	15517
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	470518
17	((((CT D "inlyta" OR UT="inlyta" OR IT="inlyta" OR SH="inlyta") OR (CTG D "inlyta" OR UTG="inlyta" OR ITG="inlyta" OR SHG="inlyta"))) OR FT=inlyta) OR TI=inlyta	3

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	29.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	((((CT D "axitinib" OR UT="axitinib" OR IT="axitinib" OR SH="axitinib") OR (CTG D "axitinib" OR UTG="axitinib" OR ITG="axitinib" OR SHG="axitinib"))) OR FT=axitinib) OR TI=axitinib	194
19	((((CT D "AG013736" OR UT="AG013736" OR IT="AG013736" OR SH="AG013736") OR (CTG D "AG013736" OR UTG="AG013736" OR ITG="AG013736" OR SHG="AG013736"))) OR FT=AG013736) OR TI=AG013736	8
20	((((CT D "AG 013736" OR UT="AG 013736" OR IT="AG 013736" OR SH="AG 013736") OR (CTG D "AG 013736" OR UTG="AG 013736" OR ITG="AG 013736" OR SHG="AG 013736"))) OR FT=AG 013736) OR TI=AG 013736	33
21	((((CT D "AG-013736" OR UT="AG-013736" OR IT="AG-013736" OR SH="AG-013736") OR (CTG D "AG-013736" OR UTG="AG-013736" OR ITG="AG-013736" OR SHG="AG-013736"))) OR FT=AG-013736) OR TI=AG-013736	33
22	17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21	203
23	10 AND 22	81
24	16 AND 23	20
25	24 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	19

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	29.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 EA08	21295394
2	((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca?") OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	39016
3	((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc") OR FT=rcc) OR TI=rcc	7552
4	((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk?") OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	527
5	2 OR 3 OR 4	39778
6	((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc?") OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	1199513
7	((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten?") OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	1503
8	((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta?") OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	413321
9	6 OR 7 OR 8	1504622
10	5 AND 9	19690
11	((CT D "inlyta" OR UT="inlyta" OR IT="inlyta" OR SH="inlyta") OR FT=inlyta) OR TI=inlyta	15
12	((CT D "axitinib" OR UT="axitinib" OR IT="axitinib" OR SH="axitinib") OR FT=axitinib) OR TI=axitinib	1164
13	((CT D "AG013736" OR UT="AG013736" OR IT="AG013736" OR SH="AG013736") OR FT=AG013736) OR TI=AG013736	1130
14	((CT D "AG 013736" OR UT="AG 013736" OR IT="AG 013736" OR SH="AG 013736") OR FT=AG 013736) OR TI=AG 013736	1133
15	((CT D "AG-013736" OR UT="AG-013736" OR IT="AG-013736" OR SH="AG-013736") OR FT=AG-013736) OR TI=AG-013736	480
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	1167
17	10 AND 16	465
18	random?/(ti;ab)	662303
19	placebo?/(ti;ab;te;ct)	267312
20	double-blind?/(ti;ab)	119751
21	18 OR 19 OR 20	843754
22	17 AND 21	232
23	22 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	228

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	29.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
24	23 NOT SU=Medline	228

Bibliographische Literaturrecherche zu Everolimus

Datenbankname Cochrane-Datenbanken
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 01.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	721148
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	660
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc") OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	187
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	9
5	2 OR 3 OR 4	678
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	20826
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	121
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	12036
9	6 OR 7 OR 8	30022
10	5 AND 9	502
11	((((CT D "afinitor" OR UT="afinitor" OR IT="afinitor" OR SH="afinitor") OR (CTG D "afinitor" OR UTG="afinitor" OR ITG="afinitor" OR SHG="afinitor"))) OR FT=afinitor) OR TI=afinitor	4
12	((((CT D "everolimus" OR UT="everolimus" OR IT="everolimus" OR SH="everolimus") OR (CTG D "everolimus" OR UTG="everolimus" OR ITG="everolimus" OR SHG="everolimus"))) OR FT=everolimus) OR TI=everolimus	303

Datenbankname Cochrane-Datenbanken
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 01.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	((((CT D "RAD-001" OR UT="RAD-001" OR IT="RAD-001" OR SH="RAD-001") OR (CTG D "RAD-001" OR UTG="RAD-001" OR ITG="RAD-001" OR SHG="RAD-001"))) OR FT=RAD-001) OR TI=RAD-001	1
14	((((CT D "RAD 001" OR UT="RAD 001" OR IT="RAD 001" OR SH="RAD 001") OR (CTG D "RAD 001" OR UTG="RAD 001" OR ITG="RAD 001" OR SHG="RAD 001"))) OR FT=RAD 001) OR TI=RAD 001	1
15	((((CT D "RAD001" OR UT="RAD001" OR IT="RAD001" OR SH="RAD001") OR (CTG D "RAD001" OR UTG="RAD001" OR ITG="RAD001" OR SHG="RAD001"))) OR FT=RAD001) OR TI=RAD001	11
16	((((CT D "SDZ-RAD" OR UT="SDZ-RAD" OR IT="SDZ-RAD" OR SH="SDZ-RAD") OR (CTG D "SDZ-RAD" OR UTG="SDZ-RAD" OR ITG="SDZ-RAD" OR SHG="SDZ-RAD"))) OR FT=SDZ-RAD) OR TI=SDZ-RAD	5
17	((((CT D "SDZ RAD" OR UT="SDZ RAD" OR IT="SDZ RAD" OR SH="SDZ RAD") OR (CTG D "SDZ RAD" OR UTG="SDZ RAD" OR ITG="SDZ RAD" OR SHG="SDZ RAD"))) OR FT=SDZ RAD) OR TI=SDZ RAD	5
18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	313
19	10 AND 18	15

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	01.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME95	11001526
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	19496
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc")) OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	6399
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	15212
5	2 OR 3 OR 4	20059
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	338097
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	4552
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	324389
9	6 OR 7 OR 8	627438
10	5 AND 9	10402
11	((((CT D "afinitor" OR UT="afinitor" OR IT="afinitor" OR SH="afinitor")) OR (CTG D "afinitor" OR UTG="afinitor" OR ITG="afinitor" OR SHG="afinitor"))) OR FT=afinitor) OR TI=afinitor	15
12	((((CT D "everolimus" OR UT="everolimus" OR IT="everolimus" OR SH="everolimus")) OR (CTG D "everolimus" OR UTG="everolimus" OR ITG="everolimus" OR SHG="everolimus"))) OR FT=everolimus) OR TI=everolimus	1992

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	01.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	((((CT D "RAD 001" OR UT="RAD 001" OR IT="RAD 001" OR SH="RAD 001") OR (CTG D "RAD 001" OR UTG="RAD 001" OR ITG="RAD 001" OR SHG="RAD 001"))) OR FT=RAD 001) OR TI=RAD 001	23
14	((((CT D "RAD-001" OR UT="RAD-001" OR IT="RAD-001" OR SH="RAD-001") OR (CTG D "RAD-001" OR UTG="RAD-001" OR ITG="RAD-001" OR SHG="RAD-001"))) OR FT=RAD-001) OR TI=RAD-001	23
15	((((CT D "RAD001" OR UT="RAD001" OR IT="RAD001" OR SH="RAD001") OR (CTG D "RAD001" OR UTG="RAD001" OR ITG="RAD001" OR SHG="RAD001"))) OR FT=RAD001) OR TI=RAD001	268
16	((((CT D "SDZ RAD" OR UT="SDZ RAD" OR IT="SDZ RAD" OR SH="SDZ RAD") OR (CTG D "SDZ RAD" OR UTG="SDZ RAD" OR ITG="SDZ RAD" OR SHG="SDZ RAD"))) OR FT=SDZ RAD) OR TI=SDZ RAD	66
17	((((CT D "SDZ-RAD" OR UT="SDZ-RAD" OR IT="SDZ-RAD" OR SH="SDZ-RAD") OR (CTG D "SDZ-RAD" OR UTG="SDZ-RAD" OR ITG="SDZ-RAD" OR SHG="SDZ-RAD"))) OR FT=SDZ-RAD) OR TI=SDZ-RAD	66
18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	2067
19	10 AND 18	226
20	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"	243417
21	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE)	273296
22	CT=Randomized*	121375
23	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE)	101886
24	CT=placebo*	15412
25	20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	467288
26	19 AND 25	77
27	26 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	71

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	01.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 EA08	21219676
2	((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca?") OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	38781
3	((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc") OR FT=rcc) OR TI=rcc	7500
4	((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk?") OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	524
5	2 OR 3 OR 4	39533
6	((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc?") OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	1192538
7	((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten?") OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	1502
8	((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta?") OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	410993
9	6 OR 7 OR 8	1496082
10	5 AND 9	19550
11	((CT D "afinitor" OR UT="afinitor" OR IT="afinitor" OR SH="afinitor") OR FT=afinitor) OR TI=afinitor	6475
12	((CT D "everolimus" OR UT="everolimus" OR IT="everolimus" OR SH="everolimus") OR FT=everolimus) OR TI=everolimus	6709
13	((CT D "RAD 001" OR UT="RAD 001" OR IT="RAD 001" OR SH="RAD 001") OR FT=RAD 001) OR TI=RAD 001	6475
14	((CT D "RAD-001" OR UT="RAD-001" OR IT="RAD-001" OR SH="RAD-001") OR FT=RAD-001) OR TI=RAD-001	1550
15	((CT D "RAD001" OR UT="RAD001" OR IT="RAD001" OR SH="RAD001") OR FT=RAD001) OR TI=RAD001	6503
16	((CT D "SDZ RAD" OR UT="SDZ RAD" OR IT="SDZ RAD" OR SH="SDZ RAD") OR FT=SDZ RAD) OR TI=SDZ RAD	6485
17	((CT D "SDZ-RAD" OR UT="SDZ-RAD" OR IT="SDZ-RAD" OR SH="SDZ-RAD") OR FT=SDZ-RAD) OR TI=SDZ-RAD	99
18	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	6739
19	10 AND 18	880
20	random?/(ti;ab)	658240
21	placebo?/(ti;ab;te;ct)	266097
22	double-blind?/(ti;ab)	119377

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	01.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	20 OR 21 OR 22	838983
24	19 AND 23	361
25	24 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	349
26	25 NOT SU=Medline	345

Bibliographische Literaturreche zu Sorafenib

Datenbankname Cochrane-Datenbanken (
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 21.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93 CDAR94 CDSR93 INAHTA NHSEED	721418
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	661
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc")) OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	188
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	9
5	2 OR 3 OR 4	679
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	20832
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	121
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	12045
9	6 OR 7 OR 8	30022
10	5 AND 9	502
11	((((CT D "nexavar" OR UT="nexavar" OR IT="nexavar" OR SH="nexavar")) OR (CTG D "nexavar" OR UTG="nexavar" OR ITG="nexavar" OR SHG="nexavar"))) OR FT=nexavar) OR TI=nexavar	7
12	((((CT D "sorafenib" OR UT="sorafenib" OR IT="sorafenib" OR SH="sorafenib")) OR (CTG D "sorafenib" OR UTG="sorafenib" OR ITG="sorafenib" OR SHG="sorafenib"))) OR FT=sorafenib) OR TI=sorafenib	130

Datenbankname Cochrane-Datenbanken (
Suchoberfläche DIMDI Smart Search
Datum der Suche 21.08.2012
Zeitsegment Nicht spezifiziert
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	((((CT D "BAY-43-9006" OR UT="BAY-43-9006" OR IT="BAY-43-9006" OR SH="BAY-43-9006")) OR (CTG D "BAY-43-9006" OR UTG="BAY-43-9006" OR ITG="BAY-43-9006" OR SHG="BAY-43-9006")) OR FT=BAY-43-9006) OR TI=BAY-43-9006	17
14	((((CT D "BAY 43-9006" OR UT="BAY 43-9006" OR IT="BAY 43-9006" OR SH="BAY 43-9006")) OR (CTG D "BAY 43-9006" OR UTG="BAY 43-9006" OR ITG="BAY 43-9006" OR SHG="BAY 43-9006")) OR FT=BAY 43-9006) OR TI=BAY 43-9006	17
15	((((CT D "BAY 43 9006" OR UT="BAY 43 9006" OR IT="BAY 43 9006" OR SH="BAY 43 9006")) OR (CTG D "BAY 43 9006" OR UTG="BAY 43 9006" OR ITG="BAY 43 9006" OR SHG="BAY 43 9006")) OR FT=BAY 43 9006) OR TI=BAY 43 9006	17
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	138
17	10 AND 16	50

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	21.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME95	11048104
2	((((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca"?)) OR (CTG D "renal cell ca"? OR UTG="renal cell ca"? OR ITG="renal cell ca"? OR SHG="renal cell ca"?)) OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	19592
3	((((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc") OR (CTG D "rcc" OR UTG="rcc" OR ITG="rcc" OR SHG="rcc"))) OR FT=rcc) OR TI=rcc	6444
4	((((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk"?)) OR (CTG D "nierenzellk"? OR UTG="nierenzellk"? OR ITG="nierenzellk"? OR SHG="nierenzellk"?)) OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	15276
5	2 OR 3 OR 4	20160
6	((((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc"?)) OR (CTG D "advanc"? OR UTG="advanc"? OR ITG="advanc"? OR SHG="advanc"?)) OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	339989
7	((((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten"?)) OR (CTG D "fortgeschritten"? OR UTG="fortgeschritten"? OR ITG="fortgeschritten"? OR SHG="fortgeschritten"?)) OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	4569
8	((((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta"?)) OR (CTG D "metasta"? OR UTG="metasta"? OR ITG="metasta"? OR SHG="metasta"?)) OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	325822
9	6 OR 7 OR 8	630586
10	5 AND 9	10448
11	((((CT D "nexavar" OR UT="nexavar" OR IT="nexavar" OR SH="nexavar") OR (CTG D "nexavar" OR UTG="nexavar" OR ITG="nexavar" OR SHG="nexavar"))) OR FT=nexavar) OR TI=nexavar	99
12	((((CT D "sorafenib" OR UT="sorafenib" OR IT="sorafenib" OR SH="sorafenib") OR (CTG D "sorafenib" OR UTG="sorafenib" OR ITG="sorafenib" OR SHG="sorafenib"))) OR FT=sorafenib) OR TI=sorafenib	2675

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	21.08.2012
Zeitsegment	1995 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	((((CT D "BAY-43-9006" OR UT="BAY-43-9006" OR IT="BAY-43-9006" OR SH="BAY-43-9006") OR (CTG D "BAY-43-9006" OR UTG="BAY-43-9006" OR ITG="BAY-43-9006" OR SHG="BAY-43-9006"))) OR FT=BAY-43-9006) OR TI=BAY-43-9006	118
14	((((CT D "BAY 43-9006" OR UT="BAY 43-9006" OR IT="BAY 43-9006" OR SH="BAY 43-9006") OR (CTG D "BAY 43-9006" OR UTG="BAY 43-9006" OR ITG="BAY 43-9006" OR SHG="BAY 43-9006"))) OR FT=BAY 43-9006) OR TI=BAY 43-9006	118
15	((((CT D "BAY 43 9006" OR UT="BAY 43 9006" OR IT="BAY 43 9006" OR SH="BAY 43 9006") OR (CTG D "BAY 43 9006" OR UTG="BAY 43 9006" OR ITG="BAY 43 9006" OR SHG="BAY 43 9006"))) OR FT=BAY 43 9006) OR TI=BAY 43 9006	118
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	2704
17	10 AND 16	701
18	DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"	244563
19	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE)	274825
20	CT=Randomized*	122008
21	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE)	102288
22	CT=placebo*	15491
23	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	469590
24	17 AND 23	167
25	24 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	159

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	22.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 EA08	21283359
2	((CT D "renal cell ca"? OR UT="renal cell ca"? OR IT="renal cell ca"? OR SH="renal cell ca?") OR FT=renal cell ca?) OR TI=renal cell ca?	38975
3	((CT D "rcc" OR UT="rcc" OR IT="rcc" OR SH="rcc") OR FT=rcc) OR TI=rcc	7550
4	((CT D "nierenzellk"? OR UT="nierenzellk"? OR IT="nierenzellk"? OR SH="nierenzellk?") OR FT=nierenzellk?) OR TI=nierenzellk?	527
5	2 OR 3 OR 4	39736
6	((CT D "advanc"? OR UT="advanc"? OR IT="advanc"? OR SH="advanc?") OR FT=advanc?) OR TI=advanc?	1197988
7	((CT D "fortgeschritten"? OR UT="fortgeschritten"? OR IT="fortgeschritten"? OR SH="fortgeschritten?") OR FT=fortgeschritten?) OR TI=fortgeschritten?	1506
8	((CT D "metasta"? OR UT="metasta"? OR IT="metasta"? OR SH="metasta?") OR FT=metasta?) OR TI=metasta?	412849
9	6 OR 7 OR 8	1502829
10	5 AND 9	19665
11	((CT D "nexavar" OR UT="nexavar" OR IT="nexavar" OR SH="nexavar") OR FT=nexavar) OR TI=nexavar	8576
12	((CT D "sorafenib" OR UT="sorafenib" OR IT="sorafenib" OR SH="sorafenib") OR FT=sorafenib) OR TI=sorafenib	8904
13	((CT D "BAY-43-9006" OR UT="BAY-43-9006" OR IT="BAY-43-9006" OR SH="BAY-43-9006") OR FT=BAY-43-9006) OR TI=BAY-43-9006	875
14	((CT D "BAY 43-9006" OR UT="BAY 43-9006" OR IT="BAY 43-9006" OR SH="BAY 43-9006") OR FT=BAY 43-9006) OR TI=BAY 43-9006	8576
15	((CT D "BAY 43 9006" OR UT="BAY 43 9006" OR IT="BAY 43 9006" OR SH="BAY 43 9006") OR FT=BAY 43 9006) OR TI=BAY 43 9006	8576
16	((CT D "BAY-43 9006" OR UT="BAY-43 9006" OR IT="BAY-43 9006" OR SH="BAY-43 9006") OR FT=BAY-43 9006) OR TI=BAY-43 9006	875
17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	8914
18	10 AND 17	2272
19	random?/(ti;ab)	661652

Datenbankname	EMBASE und EMBASE Alert
Suchoberfläche	DIMDI Smart Search
Datum der Suche	22.08.2012
Zeitsegment	1974 bzw. 2008 bis aktuell
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – übersetzt in die DIMDI-Syntax

#	Suchbegriffe	Ergebnis
20	placebo?/(ti;ab;te;ct)	267123
21	double-blind?/(ti;ab)	119707
22	19 OR 20 OR 21	842967
23	18 AND 22	809
24	23 AND LA=(ENGLISH; GERMAN) AND (pps=Mensch OR pps=Krebserkrankungen)	778
25	24 NOT SU=Medline	764

Verlauf und Ergebnisse der jeweiligen Literaturrecherchen werden in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 ausführlich dargestellt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Studienrecherche für Axitinib

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Axitinib wurde am 03.08.2012 für den Dossier-Abschnitt 4.3.1.1.3 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in folgenden Studienregistern durchgeführt: *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Conditions] AND (Axitinib OR Inlyta OR AG-013736) [Interventions] AND all studies [recruitment] AND all studies [Study type] AND ("phase II" OR "phase III" OR "phase IV") [Phase]
Treffer	11

In der Datenbank *ClinicalTrials.gov* konnten 11 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-88: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien des zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche in *ClinicalTrials.gov*

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients (ATLAS)</u> <u>Official title:</u> Adjuvant Axitinib Treatment of Renal Cancer: A Randomized Double-blind Phase 3 Study of Adjuvant Axitinib vs. Placebo in Subjects at High Risk of Recurrent RCC</p> <p>Condition: Clear Cell Renal Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Axitinib; Drug: Placebo</p> <p>NCT ID: NCT01599754</p> <p>Other Study ID Numbers: AP311736</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor/Collaborator: SFJ Pharmaceuticals, Inc, Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: Axitinib</p> <p>NCT ID: NCT00835978</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061046</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</u> <u>Official title:</u> Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Kidney Neoplasms</p> <p>Interventions: Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT00920816</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061051</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting Has results	<p><u>Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer</u> <u>Official title:</u> Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial</p> <p>Condition: Kidney Neoplasms</p> <p>Interventions: Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT00678392</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061032, AXIS TRIAL (AXIS)</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Phase II Clinical Trial Examining the Impact Of Neoadjuvant Axitinib On Primary Tumor Response In Patients With Locally Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Axitinib</p> <p>NCT ID: NCT01263769</p> <p>Other Study ID Numbers: 2010-0072</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: M.D. Anderson Cancer Center, Pfizer</p>
Completed Has results	<p><u>Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer</u> <u>Official title:</u> Phase 2 Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Conditions: Kidney Neoplasms; Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: AG-013736 (axitinib)</p> <p>NCT ID: NCT00282048</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061023</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> A Phase II Trial Of PF-04856884 (CVX-060), A Selective Angiopoietin-2 (Ang-2) Inhibitor In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Biological: PF-04856884; Drug: AG-013736</p> <p>NCT ID: NCT01441414</p> <p>Other Study ID Numbers: B1131004</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma (PrE0801)</u></p> <p><u>Official title:</u> NEXT: Subsequent Exposure to Tyrosine Kinase Inhibition (TKI) at Recurrence After Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Axitinib</p> <p>NCT ID: NCT01649180</p> <p>Other Study ID Numbers: PrE0801, WS1512227</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: PrECOG, LLC.</p>
Active, not recruiting Has results	<p><u>Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC)</u></p> <p><u>Official title:</u> Phase 2 Study Of AG-013736 As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: AG-013736</p> <p>NCT ID: NCT00569946</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061035</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>
Completed Has results	<p><u>Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> Phase 2 Study of AG 013736 as Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Kidney Neoplasms</p> <p>Intervention: Drug: VEGFR and PDGFR inhibitor</p> <p>NCT ID: NCT00076011</p> <p>Other Study ID Numbers: A4061012</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: Pfizer</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>A Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors</u> <u>Official title:</u> A Phase II Study of Axitinib in Advanced Carcinoid Tumors</p> <p>Condition: Carcinoid Tumor</p> <p>Intervention: Drug: Axitinib</p> <p>NCT ID: NCT01435122</p> <p>Other Study ID Numbers: MCC-16692</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor/Collaborator: H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, National Comprehensive Cancer Network, Pfizer</p>

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	07.03.2012, 08.03.2012, 02.04.2012, 03.08.2012,
Suchstrategie	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar
Treffer	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar

In der Datenbank *clinicalstudyresults.org* konnten keine Studien identifiziert werden, da das Studienregister bei wiederholten Zugriffsversuchen (07.03.2012, 08.03.2012, 02.04.2012, 03.08.2012) nicht verfügbar war; die Website konnte nicht aufgerufen werden.

Als Alternative wurde eine Suche EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) durchgeführt.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu u
Datum der Suche	03.08.2012
Suchstrategie	Advanced Search: „Axitinib OR Inlyta OR AG-013736 AND Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer“; Phase Two, Phase Three, Phase Four [Trial Phase]
Treffer	7

In der Datenbank *EU Clinical Trials Register* konnten 7 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche im *EU Clinical Trials Register*

Status	EudraCT Nummer	Titel / Medical condition oder Term / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2011-004562-16	A Phase II Study of Axitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Unsuitable for Nephrectomy Medical condition oder Term: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Institute of Cancer Research Sponsor Protokollnummer: ICR-CTSU/2011/10033	15.05.2012
Ongoing	2011-002190-33	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA Medical condition oder Term: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Pfizer Inc. Sponsor Protokollnummer: B1131004	26.04.2012
Ongoing	2010-018585-23	AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) Medical condition oder Term: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Pfizer Inc. Sponsor Protokollnummer: A4061051	21.12.2010
Ongoing	2008-007786-23	RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND PHASE 2 STUDY OF AXITINIB (AG-013736) WITH OR WITHOUT DOSE TITRATION IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA Medical condition oder Term: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Pfizer, S.A. Sponsor Protokollnummer: A4061046	23.04.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Medical condition oder Term / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2008-001451-21	AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL Medical condition oder Term: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Pfizer Inc. Sponsor Protokollnummer: A4061032	18.06.2008
Ongoing	2006-002576-18	A PIVOTAL PHASE 2 STUDY OF THE ANTI-ANGIOGENESIS AGENT AG-013736 IN PATIENTS WITH 131I-REFRACTORY METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY-ADVANCED PAPILLARY, FOLLICULAR, OR HURTHLE-CELL THYROID CANCER WHO ARE ALSO REFRACTORY TO, OR INTOLERANT OF, OR HAVE CLINICAL CONTRAINDICATION TO, DOXORUBICIN TREATMENT Medical condition oder Term: Thyroid cancer metastatic Sponsor: Pfizer Sponsor Protokollnummer; A4061027	20.02.2007
Completed	2005-003501-90	Phase 2 Study of the Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 as Second- or Later-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Medical condition oder Term: Second-or Later Line treatment in patients with advanced Non-Small Cell lung Cancer Sponsor: Pfizer Pharma GmbH Sponsor Protokollnummer: A4061011	18.01.2006

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Condition] AND (Axitinib OR Inlyta OR AG-013736) [Intervention] AND all [Recruitment status]
Treffer	41

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten bei 41 Treffern 28 Studien (ohne Duplikate) identifiziert werden.(Tabelle 4-90).

Tabelle 4-90: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittels Axitinib aus der Studienregistersuche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT01599754	<u>Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients ATLAS</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Clear Cell Renal Carcinoma Intervention(s): Drug: Axitinib; Drug: Placebo Secondary ID(s): AP311736 Primary sponsor: SFJ Pharmaceuticals, Inc.	29.05.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-004562-16-GB	<u>Axitinib Treatment for Widespread Kidney Cancer Unsuitable for Surgery</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic renal cell carcinoma Intervention(s): Drug: Axitinib Secondary ID(s): CCR3587, ICR-CTSU/2011/10033 Primary sponsor: Institute of Cancer Research	09.05.2012

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-001550-29-ES	<p><u>A Phase II randomized double-blind study of Santostatin LAR in combination with Axitinib versus Placebo in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas of non-pancreatic origin (carcinoids)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas of non-pancreatic origin (carcinoids)</p> <p>Intervention(s): Drug: Santostatin LAR in combination with Axitinib, placebo</p> <p>Secondary ID(s): AXI-IIG-02</p> <p>Primary sponsor: Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos</p>	24.01.2012
Not recruiting	NCT01473043	<p><u>Clinical Study With Axitinib In Advanced Kidney Cancer, Who Have Failed First Line Treatment</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib</p> <p>Secondary ID(s): A4061061</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	14.11.2011
Recruiting	NCT01469546	<p><u>Phase II Trial Evaluating Axitinib In Patients With Unresectable, Recurrent Or Metastatic Head And Neck Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736)</p> <p>Secondary ID(s): HUM00051095; UMCC 2011.053</p> <p>Primary sponsor: University of Michigan Cancer Center</p>	24.10.2011

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Withdrawn	NCT01441388	<p><u>A Study Of Crizotinib Plus VEGF Inhibitor Combinations In Patients With Advanced Solid Tumors</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Hepatocellular, Carcinoma, Renal Cell, Glioblastoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Crizotinib plus axitinib; Drug: Crizotinib plus bevacizumab; Drug: Crizotinib plus sorafenib; Drug: Crizotinib plus sunitinib; Drug: Crizotinib plus VEGF inhibitor combinations</p> <p>Secondary ID(s): A8081030</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	23.09.2011
Recruiting	EUCTR2011-002384-16-ES und NCT01483638	<p><u>Axitinib as Maintenance Treatment in Patients With Metastatic CRC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: colorectal carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib; Drug: Placebo</p> <p>Secondary ID(s): 2011-002384-16; TTD-11-01</p> <p>Primary sponsor: Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumour Therapy</p>	02.09.2011
Recruiting	NCT01441414 und EUCTR2011-002190-33-CZ, EUCTR2011-002190-33-AT	<p><u>PF-04856884 (CVX-060) In Combination With Axitinib In Patients With Previously Treated Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Biological: PF-04856884; Drug: AG-013736</p> <p>Secondary ID(s): B1131004</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	26.08.2011
Recruiting	NCT01352728	<p><u>Hepatocellular Carcinoma (HCC) Transarterial Chemoembolisation (TACE) +Axitinib</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hepatocellular Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib</p> <p>Secondary ID(s): HCC028</p> <p>Primary sponsor: Chinese University of Hong Kong</p>	11.05.2011

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT01334073	<p><u>Study of the Combination of Axitinib Plus Everolimus in Patients With Malignant Advanced Solid Tumors</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell; Malignant Advanced Solid Tumors</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib plus everolimus</p> <p>Secondary ID(s): CHUBX 2010/09</p> <p>Primary sponsor: University Hospital, Bordeaux</p>	05.04.2011
Recruiting	NCT01334112	<p><u>Study of Axitinib in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hepatocellular Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736)</p> <p>Secondary ID(s): WS515376</p> <p>Primary sponsor: University Health Network, Toronto</p>	14.02.2011
Recruiting	NCT01273662	<p><u>Axitinib as Second-line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hepatocellular Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: AG-013736</p> <p>Secondary ID(s): 201008013M</p> <p>Primary sponsor: National Taiwan University Hospital</p>	06.01.2011
Recruiting	NCT01263769	<p><u>Neoadjuvant Axitinib in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib</p> <p>Secondary ID(s): 2010-0072</p> <p>Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>	17.12.2010

Rekrutierungsstatus	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT01255137	<p><u>Phase II Study of Axitinib (AG-013736) With Evaluation of the VEGF-Pathway in Metastatic, Recurrent or Primary Unresectable Adrenocortical Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Adrenal Cortex Neoplasms</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib</p> <p>Secondary ID(s): 10-C-0203; 100203</p> <p>Primary sponsor: National Cancer Institute (NCI)</p>	04.12.2010
Recruiting	NCT01210495 und EUCTR2010-021590-37-DE, EUCTR2010-021590-37-HU, EUCTR2010-021590-37-GB, EUCTR2010-021590-37-IT	<p><u>Axitinib For The Treatment Of Advanced Hepatocellular Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hepatocellular Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Placebo</p> <p>Secondary ID(s): A4061058</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	22.09.2010
Completed	NCT01056263	<p><u>Retrospective Observational Study To Update 5-Year Survival Of Subjects Who Participated In Axitinib Trial A4061012</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, renal cell</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib</p> <p>Secondary ID(s): A4061065</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	25.01.2010
Recruiting	NCT00920816 und EUCTR2010-018585-23-BG, CTRI/2010/091/000619	<p><u>Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Neoplasms</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): A4061051</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	11.06.2009

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT00835978 und EUCTR2008-007786-23-ES, EUCTR2008-007786-23-CZ	<u>Axitinib (AG-013736) With Or Without Dose Titration (Increase) In Patients With Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Drug: axitinib Secondary ID(s): A4061046 Primary sponsor: Pfizer	02.02.2009
Completed	NCT00768755	<u>Evaluation Of The Efficacy Of The Combination Of Axitinib With Pemetrexed And Cisplatin In The Treatment Of Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Non-Small Cell Lung Intervention(s): Drug: axitinib; Drug: chemotherapy Secondary ID(s): A4061039 Primary sponsor: Pfizer	07.10.2008
Active, not recruiting	NCT00735904	<u>Trial Of AG-013736, Cisplatin, And Gemcitabine For Patients With Squamous Non-Small Cell Lung Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung (NSCLC) Intervention(s): Drug: AG-013736 Secondary ID(s): A4061038 Primary sponsor: Pfizer	13.08.2008

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00678392 und EUCTR2008-001451-21-SE, EUCTR2008-001451-21-IT, EUCTR2008-001451-21-ES, EUCTR2008-001451-21-IE, EUCTR2008-001451-21-FR, EUCTR2008-001451-21-PL, EUCTR2008-001451-21-GR, EUCTR2008-001451-21-AT, EUCTR2008-001451-21-GB, EUCTR2008-001451-21-DE	<u>Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Neoplasms Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib Secondary ID(s): A4061032; AXIS TRIAL (AXIS) Primary sponsor: Pfizer	12.05.2008
Not recruiting	EUCTR2007-006283-30-ES und EUCTR2007-006283-30-CZ, EUCTR2007-006283-30-FR, EUCTR2007-006283-30-IT, EUCTR2007-006283-30-BE	<u>Randomized, Phase 2 Study of FOLFOX or FOLFIRI with AG-013736 or Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer after Failure of an Irinotecan or Oxaliplatin-containing First-line Regimen</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Second line treatment of patients with metastatic carcinoma of colon and rectum Intervention(s): Drug: Axitinib, Bevacizumab, Oxaliplatin, Irinotecan, Leucovorin, 5-Fluorouracil Carboplatin; Drug: Paclitaxel Secondary ID(s): A4061034 Primary sponsor: Pfizer	
Active, not recruiting	NCT00600821	<u>A Study Of AG-013736 (Axitinib) Or Bevacizumab (Avastin) In Combination With Paclitaxel And Carboplatin In Patients With Advanced Lung Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Adenocarcinoma; Non-Small-Cell Lung Carcinoma Intervention(s): Drug: AG-013736 (axitinib); Drug: Bevacizumab; Drug: Carboplatin; Drug: Paclitaxel Secondary ID(s): A4061030 Primary sponsor: Pfizer	03.01.2008

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00569946	<p><u>Study Of AG-013736 (Axitinib) As Second-Line Treatment In Patients With Metastatic Renal Cell Cancer (mRCC)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Drug: AG-013736</p> <p>Secondary ID(s): A4061035</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	07.12.2007
Completed	NCT00471146	<p><u>Study Of Gemcitabine Plus AG-013736 Versus Gemcitabine For Advanced Pancreatic Cancer.</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Pancreatic Ductal</p> <p>Intervention(s): Drug: AG-013736; Drug: Gemcitabine; Drug: placebo</p> <p>Secondary ID(s): A4061028</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	07.05.2007
Completed	NCT00447005	<p><u>Study Of AG-013736 (Axitinib) In Patients With Advanced Solid Tumors</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736)</p> <p>Secondary ID(s): A4061022</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	12.03.2007
Withdrawn	NCT00386555	<p><u>A Phase 2 Study in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Using New Agents With and Without Docetaxel</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung</p> <p>Intervention(s): Drug: AG-013736 + docetaxel; Drug: CP-868,596 + AG-013736 + docetaxel; Drug: CP-868,596 + docetaxel; Drug: docetaxel</p> <p>Secondary ID(s): A5301010</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	06.10.2006

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT00282048	<u>Study Of AG-013736 In Patients With Refractory Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell; Kidney Neoplasms Intervention(s): Drug: AG-013736 (axitinib) Secondary ID(s): A4061023 Primary sponsor: Pfizer	23.01.2006

Die Studienregister-Suche bildet die Studiensituation sowohl der von Pfizer und auch anderen (z. B. Universitäten, Instituten) initiierten und gesponserten Studien ab und umfasst die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Axitinib durchgeführten und laufenden klinischen Studien. Trotz Einschränkung der Suchstrategie auf Nierenkarzinome wurden in den Datenbanken *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* und *EU Clinical Trials Register* einige Studien gefunden, bei denen Axitinib bei anderen Malignomen (z. B. hepatozelluläres Karzinom, Lungenkarzinome) untersucht wird oder wurde.

In der Studiendatenbank *clinicaltrials.gov* war dies für eine Studie der Fall (untersuchte Indikation: Carcinoide). Zudem sind in *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* einige Studien doppelt oder mehrfach aufgeführt, teilweise mit unterschiedlichen Haupt-IDs. Wo dies der Fall war, wurden alle Haupt-IDs der betreffenden Studie aufgeführt. Dabei stellt die jeweils erste Haupt-ID diejenige Haupt-ID mit dem ältesten Registrierungsdatum dar. Bei unterschiedlichen Rekrutierungsstati wurde der jeweils am weitesten fortgeschrittene gewählt. Bezüglich des Studienstatus in der Datenbank *EU Clinical Trials Register* wurden die Studien als „laufend“ eingestuft, wenn sie mindestens in einem beteiligten Land noch nicht abgeschlossen waren.

Studienrecherche für Everolimus

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Everolimus wurden am 02.08.2012 und 05.08.2012 für den Dossier-Abschnitt 4.3.2.1.1 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Everolimus in folgenden Studienregistern durchgeführt: *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	02.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Conditions] AND (Everolimus OR RAD001 OR Afinitor) [Interventions] AND all studies [recruitment] AND all studies [Study type] AND ("phase II" OR "phase III" OR "phase IV") [Phase]
Treffer	63

In der Datenbank *ClinicalTrials.gov* konnten 63 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-91: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus in *ClinicalTrials.gov*).

Tabelle 4-91: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus in *ClinicalTrials.gov*

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Rotating Pazopanib and Everolimus to Avoid Resistance (ROPETAR)</u> Official title: A Randomized Phase II Study to Explore the Efficacy and Feasibility of Upfront Bi-monthly Rotations Between Everolimus and Pazopanib in Patients With Advanced or Metastatic Clear Cell Renal Cancer</p> <p>Condition: Clear Cell Renal Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Pazopanib; Drug: Everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01408004</p> <p>Other Study ID Numbers: NL35303.041.11</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Netherlands Working Group on Immunotherapy of Oncology</p>

Status	Studie
Completed, has results	<p><u>Study Evaluating The Safety, Efficacy & Pharmacokinetics Of Temsirolimus(CCI-779) In Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> Phase 2, Non Randomized, Open Label Study Of Temsirolimus (CCI-779) In Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Condition: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00494091</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K1-2217, B1771002</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>BNC105P in Combination With Everolimus/Following Everolimus For Progressive Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> Phase I/II Study of BNC105P in Combination With Everolimus or Following Everolimus For Progressive Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Following Prior Tyrosine Kinase Inhibitors</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Interventions: Drug: Everolimus ; Drug: BNC105P</p> <p>NCT ID: NCT01034631</p> <p>Other Study ID Numbers: HOG GU09-145</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Hoosier Oncology Group</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus(RAD001) For Advanced Renal Cell Carcinoma(RCC)Before Kidney Removal</u></p> <p><u>Official title:</u> Neoadjuvant Everolimus(RAD001)for Advanced RCC Before Cytoreductive Nephrectomy, With Correlative Tumor Studies (Protocol #: 06-08-20-01)</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Interventions: Drug: everolimus</p> <p>NCT ID: NCT00831480</p> <p>Other Study ID Numbers: H-23409</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Gilad Amiel</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p><u>Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus RAD001 Versus Interferon Alfa-2a and Bevacizumab in Adult Patients With Kidney Cancer (L2201)</u></p> <p><u>Official title:</u> A Randomized, Open-label, Multi-center Phase II Study to Compare Bevacizumab Plus RAD001 Versus Interferon Alfa-2a Plus Bevacizumab for the First-line Treatment of Patients With Metastatic Clear Cell Carcinoma of the Kidney</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell, Adenocarcinoma, Renal Cell Nephroid Carcinoma, Carcinoma, Hypernephroid</p> <p>Intervention: Drug: bevacizumab, RAD001(Everolimus); Drug: bevacizumab, interferon alfa-2a</p> <p>NCT ID: NCT00719264</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001L2201, 2008-000077-38</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Recruiting	<p><u>Phase II Study of Afinitor vs. Sutent in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> A Randomized Phase II Study of Afinitor (RAD001) vs. Sutent (Sunitinib) in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ASPEN)</p> <p>Conditions: Advanced Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus, Drug: Sunitinib</p> <p>NCT ID: NCT01108445</p> <p>Other Study ID Numbers: 00020714, CRAD001L2402T</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Duke University</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus Versus Sunitinib in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> Everolimus Versus Sunitinib Therapy in Patients With Advanced Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus, Drug: Sunitinib</p> <p>NCT ID: NCT01185366</p> <p>Other Study ID Numbers: 2009-0628</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p><u>Dosing and Effectiveness Study of Sorafenib and RAD001 in the Treatment of Patients With Advanced Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> Phase I/II Trial of Sorafenib (Nexavar) and RAD001 (Everolimus) in the Treatment of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Sorafenib; Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT00392821</p> <p>Other Study ID Numbers: SCRI GU 44, CRAD001C2480</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>
Not yet recruiting	<p><u>Pazopanib Versus Temsirolimus in Poor-Risk Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Randomized Phase 2 Trial of Pazopanib Versus Temsirolimus in Poor-Risk Clear-Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Pazopanib; Drug: Temsirolimus; Behavioral: Quality of Life Assessment; Drug: Benadryl</p> <p>NCT ID: NCT01392183</p> <p>Other Study ID Numbers: 2011-0358</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>
Completed	<p><u>Bevacizumab (Avastin) and RAD001(Everolimus)in the Treatment of Advanced Clear Cell Renal Carcinoma</u> <u>Official title:</u> Phase II Trial of Bevacizumab(Avastin) and RAD001(Everolimus)in the Treatment of Patients With Advanced Clear Cell Renal Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: bevacizumab; Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT00323739</p> <p>Other Study ID Numbers: SCRI GU 32, AVF3673s</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Cancer That Does Not Respond to Treatment With Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate</u></p> <p>Official title: A Phase I/II Study of the HDAC Inhibitor LBH-589 in Combination With the mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001) in Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Recurrent Renal Cell Cancer, Stage III Renal Cell Cancer, Stage III Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention: Drug: panobinostat Drug: everolimus Other: laboratory biomarker analysis Other: pharmacological study Other: liquid chromatography Other: mass spectrometry Other: enzyme-linked immunosorbent assay Other: immunohistochemistry staining method</p> <p>NCT ID: NCT01582009</p> <p>Other Study ID Numbers: RPCI I 146308, NCI-2009-01599</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Roswell Park Cancer Institute</p>
Active, not recruiting	<p><u>Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib (INTORSECT)</u></p> <p>Official title: A Randomized Trial Of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Sorafenib, Drug: temsirolimus (Torisel)</p> <p>NCT ID: NCT00474786</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K1-404, B1771003</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>Safety and Efficacy of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of First Line Therapy With Sunitinib or Pazopanib (MACS1760)</u></p> <p>Official title: An Open Label, Single Arm Trial to Evaluate Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Everolimus After Failure of First Line Therapy With Sunitinib or Pazopanib</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01514448</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001LDE43, 2011-003416-23</p> <p>Phase: IV</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>

Status	Studie
Recruiting	<p>Phase II Study of Alternating Sunitinib and Temezirolimus</p> <p><u>Official title:</u> Alternating Targeted Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase II Study of Alternating Sunitinib and Temezirolimus</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Sunitinib, Drug: everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01517243</p> <p>Other Study ID Numbers: D1011</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Dartmouth-Hitchcock Medical Center</p>
Completed, has results	<p><u>Everolimus and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u></p> <p><u>Official title:</u> A Phase II Study of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitor RAD001 in Combination With Imatinib Mesylate in Patients With Previously Treated Advanced Renal Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus, Drug: imatinib mesylate</p> <p>NCT ID: NCT00331409</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000479150, OHSU-SOL-05108-LM, FWA00000161, OHSU-1754</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: OHSU Knight Cancer Institute</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus Post Pazopanib Treatment in Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma (CATChEz)</u></p> <p><u>Official title:</u> Continuous Access to Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma Therapy With Everolimus Post Pazopanib Treatment</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: Pazopanib followed by everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01545817</p> <p>Other Study ID Numbers: 114907</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: GlaxoSmithKline</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p><u>Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RECORD-3)</u> <u>Official title:</u> An Open-label, Multicenter Phase II Study to Compare the Efficacy and Safety of RAD001 as First-line Followed by Second-line Sunitinib Versus Sunitinib as First-line Followed by Second-line RAD001 in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.</p> <p>Condition: Renal cell carcinoma Intervention: Drug: RAD001, Drug: sunitinib NCT ID: NCT00903175 Other Study ID Numbers: CRAD001L2202, 2009-011056-21 Phase: II Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Active, not recruiting	<p><u>RAD001 for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Phase II Study to Evaluate the Efficacy of RAD001 in Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Intervention: Drug: RAD001 NCT ID: NCT00830895 Other Study ID Numbers: None Phase: II Sponsor: Seoul National University Hospital</p>
Recruiting	<p><u>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</u> <u>Official title:</u> 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</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention: Drug: E7080, Drug: Everolimus, Drug: E7080 plus Everolimus NCT ID: NCT01136733 Other Study ID Numbers: E7080-G000-205 Phase: I/II Sponsor: Eisai Inc.</p>

Status	Studie
Completed	<p><u>Safety Study of RAD001 to Treat Patients With Metastatic Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> Phase II Study of RAD001 (Everolimus) in Patient's With Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell Intervention: Drug: RAD001 NCT ID: NCT00446368 Other Study ID Numbers: RCC-RAD-01, 03-0183-05 Phase: II Sponsor: The Methodist Hospital System</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus and Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Phase II Trial of Everolimus and Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Intervention: everolimus and bevacizumab NCT ID: NCT01399918 Other Study ID Numbers: 10-226 Phase: II Sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p>
Recruiting	<p><u>Temsirolimus (Torisel) Special Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)</u> <u>Official title:</u> Torisel Special Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Intervention: Drug: Temsirolimus NCT ID: NCT01420601 Other Study ID Numbers: B1771016 Phase: IV Sponsor: Pfizer</p>
Completed	<p><u>Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar in Patients With Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> Phase Ia/II Trial of RAD001 Plus Nexavar® For Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell Intervention: Drug: RAD001, Drug: Sorafenib NCT ID: NCT00448149 Other Study ID Numbers: RCC-06-102, 1006-0152 Phase: I/II Sponsor: The Methodist Hospital System</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Sequential Two-agent Assessment in Renal Cell Carcinoma Therapy</u> <u>Official title:</u> Sequential Two-agent Assessment in Renal Cell Carcinoma Therapy: The START Trial</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Pazopanib, Drug: Bevacizumab, Drug: Everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01217931</p> <p>Other Study ID Numbers: 2010-0085</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>
Recruiting	<p><u>Temsirolimus (Torisel) Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)</u> <u>Official title:</u> Torisel Drug Use Investigation (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT01210482</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K5-4406, B1771015</p> <p>Phase: IV</p> <p>Sponsor: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus as Second-line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma (RECORD-4)</u> <u>Official title:</u> An Open-label, Multicenter Phase II Study to Examine the Efficacy and Safety of Everolimus as Second-line Therapy in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT01491672</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001L2404, 2010-020447-13</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="427 282 1380 371"><u>Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib (RECORD-1)</u></p> <p data-bbox="427 383 1401 506"><u>Official title:</u> A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor</p> <p data-bbox="427 517 1093 551">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 562 927 595">Intervention: Drug: Everolimus</p> <p data-bbox="427 607 895 640">NCT ID: NCT00410124</p> <p data-bbox="427 651 1110 685">Other Study ID Numbers: CRAD001C2240, 2006-002070-21</p> <p data-bbox="427 696 762 730">Phase: III</p> <p data-bbox="427 741 1010 775">Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Recruiting	<p data-bbox="427 819 1362 909"><u>An Open Label, Single Arm Trial to Characterize Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Everolimus After Failure of the First VEGF-targeted Therapy (MARC-2)</u></p> <p data-bbox="427 920 1385 1010"><u>Official title:</u> An Open Label, Single Arm Trial to Characterize Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Everolimus After Failure of the First VEGF-targeted Therapy</p> <p data-bbox="427 1021 1374 1122">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Have Progressed on or After the First VEGF-targeted Therapy</p> <p data-bbox="427 1133 927 1167">Intervention: Drug: Everolimus</p> <p data-bbox="427 1178 895 1211">NCT ID: NCT01266837</p> <p data-bbox="427 1223 1134 1256">Other Study ID Numbers: CRAD001LDE36T, 2010-021370-11</p> <p data-bbox="427 1267 762 1301">Phase: IV</p> <p data-bbox="427 1312 911 1346">Sponsor: iOMEDICO AG</p>

Status	Studie
Completed	<p><u>Study Evaluating Interferon And CCI-779 In Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC)</u> <u>Official title:</u> A Phase 3, Three-Arm, Randomized, Open-Label Study Of Interferon Alfa Alone, CCI-779 Alone, And The Combination Of Interferon Alfa And CCI-779 In First-Line Poor-Prognosis Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell Kidney Neoplasms</p> <p>Intervention: Drug: Interferon Alfa, Drug: CCI-779, Drug: Interferon Alfa and CCI-779</p> <p>NCT ID: NCT00065468</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K1-304</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Pfizer</p>
Unknown	<p><u>Erlotinib and Sirolimus for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> A Phase II Single Arm Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Tarceva™ (Erlotinib Hydrochloride) and Rapamune™ (Sirolimus) in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Erlotinib hydrochloride (Tarceva™). Drug: Sirolimus (Rapamune™)</p> <p>NCT ID: NCT00353301</p> <p>Other Study ID Numbers: 05-1135</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: University of Colorado, Denver</p>
Active, not recruiting	<p><u>Combination of Temeirolimus and Bevacizumab in Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma (TORAVA)</u> <u>Official title:</u> Open Label, Randomized, Multicenter Phase II Study of a Combination of Torisel® (Temeirolimus) and Avastin® (Bevacizumab) Versus Sutent® (Sunitinib) and Versus a Combination of Avastin® (Bevacizumab) and Roféron® (Interferon Alpha-2a) in First-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Temeirolimus Drug: Bevacizumab Drug: Sunitinib Drug: Interferon alpha-2a</p> <p>NCT ID: NCT00619268</p> <p>Other Study ID Numbers: TORAVA, ET2007-035</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Centre Leon Berard</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p><u>Study Comparing Bevacizumab + Temezirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa In Advanced Renal Cell Carcinoma Subjects (INTORACT)</u> <u>Official title:</u> Phase 3b, Randomized, Open-Label Study Of Bevacizumab + Temezirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-Alfa As First-Line Treatment In Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma, Kidney Cancer, Urogenital Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Bevacizumab + Temezirolimus Drug: Bevacizumab + Interferon-Alfa</p> <p>NCT ID: NCT00631371</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K1-3311, B1771006</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Pfizer</p>
Recruiting	<p><u>A Trial of Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (EVERMORE)</u> <u>Official title:</u> An Open-label, Multi-center Phase 2 Study to Evaluate Everolimus as Monotherapy Treatment for Patients With Metastatic Recurrent and/or Unresectable Renal Cell Carcinoma (EVERMORE)</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT01206764</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001LIC01</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer That Progressed After First-Line Therapy</u> <u>Official title:</u> Randomized Phase III Trial Comparing Everolimus Plus Placebo Versus Everolimus Plus Bevacizumab for Advanced Renal Cell Carcinoma Progressing After Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Biological: bevacizumab Drug: everolimus Other: placebo</p> <p>NCT ID: NCT01198158</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000684313, CALGB-90802</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Cancer and Leukemia Group B</p>

Status	Studie
Not yet recruiting	<p><u>Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Randomized Non-Comparative Multicenter Phase II Study of Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Condition: Locally Metastatic Malignant Neoplasm</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus and sorafenib Drug: Sunitinib monotherapy</p> <p>NCT ID: NCT01616186</p> <p>Other Study ID Numbers: UCSF CC# 12521</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Andrea Harzstark</p>
Recruiting	<p><u>Efficacy and Safety of Bevacizumab/Temsirolimus Combination to Treat Advanced Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> Phase II Study of Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Temsirolimus, After 1st Line Anti-VEGF Treatment in Patients With Advanced Renal Cancer</p> <p>Condition: Kidney Cancer r</p> <p>Intervention: Drug: Bevacizumab Drug: Temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT01264341</p> <p>Other Study ID Numbers: HE 21/10, 2010-020664-38</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Hellenic Cooperative Oncology Group</p>
Recruiting	<p><u>RAPTOR: RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Advanced Papillary Renal Cell Tumors Program in Europe (RAPTOR/LFR08)</u> <u>Official title:</u> A Single Arm, Multicenter Phase II Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Advanced Papillary Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell, Non Clear Cell Renal Carcinoma, Papillary Cell Renal Carcinoma, Adenocarcinoma</p> <p>Intervention: Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT00688753</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001LFR08, 2008-006181-28</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Biomarker Trial of Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> A Phase II Biomarker Trial of Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Renal Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Everolimus</p> <p>NCT ID: NCT00827359</p> <p>Other Study ID Numbers: 08-313</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Beth Israel Deaconess Medical Center</p>
Recruiting	<p><u>Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery</u> <u>Official title:</u> EVEREST: EVERolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy, A Phase III Study</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: everolimus, Other: placebo</p> <p>NCT ID: NCT01120249</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000668388, SWOG-S0931</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Southwest Oncology Group</p>
Recruiting	<p><u>Temsirolimus-RCC-imaging</u> <u>Official title:</u> Evaluation of the Activity of Temsirolimus With FDG-PET and FLT-PET in Patients With Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT01246817</p> <p>Other Study ID Numbers: UMCNONCO200903</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Radboud University</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>MK2206 or Everolimus in Treating Patients With Refractory Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> A Randomized Phase 2 Study of MK-2206 in Comparison With Everolimus in Refractory Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Kidney Cancer Intervention: Drug: Akt inhibitor MK2206, Drug: everolimus NCT ID: NCT01239342 Other Study ID Numbers: CDR0000688457, MDA-2010-0247 Phase: II Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>
Recruiting	<p><u>Study of Everolimus and Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</u> <u>Official title:</u> Phase 1-2 Study of Everolimus and Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Cancer Intervention: Drug: Everolimus NCT ID: NCT01462214 Other Study ID Numbers: 11/016 Phase: I/II Sponsor: Hans J. van der Vliet, MD, PhD</p>
Completed	<p><u>Exploratory Study Evaluating Fluorodeoxyglucose - Position Emission Tomography as a Predictive Marker for Therapy With RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer</u> <u>Official title:</u> An Exploratory Study Evaluating FDG-PET as a Predictive Marker for mTOR Directed Therapy With RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell Intervention: Drug: RAD001 NCT ID: NCT00529802 Other Study ID Numbers: 15599B Phase: II Sponsor: 15599B</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Treatment of Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma With Bevacizumab and RADOO1</u></p> <p>Official title: Treatment of Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma With Bevacizumab and RADOO1</p> <p>Condition: Kidney Neoplasms, Kidney (Renal Cell) Cancer</p> <p>Intervention: Drug: RAD001 Drug: bevacizumab Procedure: CT Scan</p> <p>NCT ID: NCT00651482</p> <p>Other Study ID Numbers: SU-01092008-969, 98593, AVF4304s, RENAL0016, 41839</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Stanford University</p>
Active, not recruiting	<p><u>Bevacizumab, Sorafenib, and Temozolimumus in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Official title: The BeST Trial: A Randomized Phase II Study of VEGF, RAF Kinase, and mTOR Combination Targeted Therapy (CTT) With Bevacizumab, Sorafenib and Temozolimumus in Advanced Renal Cell Carcinoma [BeST]</p> <p>Condition: Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Biological: bevacizumab, Drug: sorafenib tosylate, Drug: temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00378703</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000499788, ECOG-E2804</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group</p>
Recruiting	<p><u>Avastin and Temozolimumus Following Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Official title: A Phase II Trial of Avastin and Temozolimumus Following Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Kidney Cancer</p> <p>Intervention: Drug: avastin, Drug: temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00782275</p> <p>Other Study ID Numbers: 08-184</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Beth Israel Deaconess Medical Center</p>

Status	Studie
Unknown	<p><u>Vatalanib and Everolimus in Treating Patients With Advanced Solid Tumors</u> <u>Official title:</u> PTK787/ZK222584 and RAD001 for Patients With Advanced Solid Tumors</p> <p>Condition: Kidney Cancer Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific</p> <p>Intervention: Drug: everolimus, Drug: vatalanib</p> <p>NCT ID: NCT00303732</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000454988, DUMC-6626-04-12R0</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Duke University</p>
Recruiting	<p><u>Autophagy Inhibition to Augment mTOR Inhibition: A Phase I/II Trial of RAD001 and Hydroxychloroquine in Patients With Previously Treated Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> Autophagy Inhibition to Augment mTOR Inhibition: A Phase I/II Trial of RAD001 and Hydroxychloroquine in Patients With Previously Treated Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Histological Evidence of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma That Has Been Previously Treated With 1-3 Prior Regimens. Phase 1 Only, Any Number of Prior Regimens With Evidence of Progressive Disease on or Within 6 Months of Discontinuing Sunitinib, Sorafenib or Pazopanib. Previous Therapy With Bevacizumab, IL2, or Interferon Are Permitted.</p> <p>Intervention: Drug: Hydroxychloroquine, Drug: RAD001</p> <p>NCT ID: NCT01510119</p> <p>Other Study ID Numbers: UPCC 07811</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania</p>
Not yet recruiting	<p><u>Study of GDC-0980 Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed on or Following Vascular Endothelial Growth Factor- (VEGF) Targeted Therapy</u> <u>Official title:</u> A Phase II, Open Label, Randomized Study of GDC-0980 Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed on or Following VEGF-Targeted Therapy</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: everolimus, Drug: GDC-0980</p> <p>NCT ID: NCT01442090</p> <p>Other Study ID Numbers: PIM4973g, GO00885</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Genentech</p>

Status	Studie
Completed	<p><u>Study in Non-Clear Cell Renal Carcinoma (Ncc-RCC) Temsirolimus Versus Sunitinib</u> <u>Official title:</u> Prospective Randomized Phase-II Trial With Temsirolimus Versus Sunitinib in Previously Untreated Patients With Advanced or Metastatic Non-Clear Cell Renal Carcinoma</p> <p>Condition: Non-clear Cell Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Temsirolimus, Drug: Sunitinib</p> <p>NCT ID: NCT00979966</p> <p>Other Study ID Numbers: C-II-006 / 2009-010143-13</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Central European Society for Anticancer Drug Research</p>
Active, not recruiting	<p><u>CCI-779 and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u> <u>Official title:</u> A Phase I/II Trial of CCI-779 and Bevacizumab in Stage IV Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Recurrent Renal Cell Cancer, Stage IV Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention: Biological: APC8015 vaccine/Bevacizumab, Drug: bevacizumab/temsirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00112840</p> <p>Other Study ID Numbers: NCI-2009-00109, CDR0000428311, MC0452</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: National Cancer Institute (NCI)</p>
Terminated	<p><u>A Study Combining Treatment With Temsirolimus and Sunitinib for Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> A Phase I/II Study of Temsirolimus and Sunitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Combination of Temsirolimus and Sunitinib</p> <p>NCT ID: NCT00417677</p> <p>Other Study ID Numbers: 3066K1-402</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Low-Intensity Stem Cell Transplantation With Multiple Lymphocyte Infusions to Treat Advanced Kidney Cancer</u></p> <p>Official title: Low Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Early and Multiple Donor Lymphocyte Infusions Consisting of Sirolimus-Generated Donor Th2 Cells</p> <p>Condition: Renal Cell Carcinoma Graft-Versus-Host Disease Engraftment Syndrome</p> <p>Intervention: Drug: Pentostatin Drug: Sirolimus Drug: Cyclophosphamide Procedure: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Procedure: Th2 Cell Transplantation Drug: Th2 Cells in Allogeneic HSCT</p> <p>NCT ID: NCT00923845</p> <p>Other Study ID Numbers: MCC-16692</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: National Cancer Institute (NCI)</p>
Unknown	<p><u>Gemcitabine Hydrochloride, Cisplatin, and Temozolomide as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Transitional Cell Cancer of the Urothelium</u></p> <p>Official title: A Phase I/II Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cisplatin and Gemcitabine With the mTOR Inhibitor Temozolomide for First-Line Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium</p> <p>Condition: Bladder Cancer Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter Urethral Cancer</p> <p>Intervention: Drug: cisplatin Drug: gemcitabine hydrochloride Drug: temozolomide Other: pharmacological study</p> <p>NCT ID: NCT01090466</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000667766, WCTU-TOTEM, ISRCTN31546330, EUDRACT-2007-007615-82, EU-21014, WCTU-SPON-417-07, CRUK-08/015</p> <p>Phase: I/II</p> <p>Sponsor: Wales Cancer Trials Unit</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Study of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> An Open-label, Randomized, Multi-center, Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of Anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR Inhibitor) Therapies</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Dovitinib, Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT01223027</p> <p>Other Study ID Numbers: CTKI258A2302, 2009-015459-25</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Active, not recruiting	<p><u>TUMORAPA 1: Efficacy of Rapamycin in Secondary Prevention of Skin Cancers in Kidney Transplant Recipients</u> <u>Official title:</u> Efficacy of Rapamycin in Secondary Prevention of Skin Cancers in Kidney Transplant Recipients - Multicentric Randomized, Open-label Study of Rapamycin vs. Calcineurin Inhibitors</p> <p>Condition: Skin Cancer Kidney Transplantation</p> <p>Intervention: Drug: rapamycin Drug: ciclosporine Drug: tacrolimus</p> <p>NCT ID: NCT00133887</p> <p>Other Study ID Numbers: 2003.333</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Hospices Civils de Lyon</p>
Completed, has results	<p><u>Study Evaluating the Effect of Sirolimus on Non-Melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients</u> <u>Official title:</u> A Randomized, Open-Label Study to Compare the Rate of New Non-Melanoma Skin Cancer in Maintenance Renal Allograft Recipients Converted to a Sirolimus-based Regimen Versus Continuation of a Calcineurin Inhibitor-based Regimen</p> <p>Condition: Skin Neoplasms, Kidney Transplantation</p> <p>Intervention: Drug: sirolimus, Drug: cyclosporine or tacrolimus</p> <p>NCT ID: NCT00129961</p> <p>Other Study ID Numbers: 0468H1-407</p> <p>Phase: IV</p> <p>Sponsor: Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer</p>

Status	Studie
Unknown	<p><u>Prevention of Skin Cancer in High Risk Patients After Conversion to a Sirolimus-Based Immunosuppressive Protocol (PROSKIN)</u> <u>Official title:</u> Prevention of Skin Cancer in High Risk Patients After Conversion to a Sirolimus-Based Immunosuppressive Protocol</p> <p>Condition: Kidney Transplantation, Skin Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Sirolimus Drug: Azathioprine Drug: Mycophenolate Drug: Ciclosporin Drug: Tacrolimus</p> <p>NCT ID: NCT00866684</p> <p>Other Study ID Numbers: PROSKIN 01</p> <p>Phase: IV</p> <p>Sponsor: Charite University, Berlin, Germany</p>
Withdrawn	<p><u>Effectiveness of Conversion to Sirolimus Versus Calcineurin Inhibitor (CNI) Reduction in Renal Transplant Patients With Prostate Cancer</u> <u>Official title:</u> A Prospective Randomized Pilot Study Examining the Role and Effectiveness of Conversion to Sirolimus Versus CNI Reduction in Renal Transplant Patients With Prostate Cancer</p> <p>Condition: Prostate Cancer</p> <p>Intervention: Drug: Sirolimus (Rapamune) Drug: Cyclosporin (Neoral) or Tacrolimus (Prograf)</p> <p>NCT ID: NCT00922129</p> <p>Other Study ID Numbers: IIS-002-09</p> <p>Phase: II/III</p> <p>Sponsor: St. Joseph's Healthcare Hamilton</p>
Unknown	<p><u>Sirolimus in Treating Patients With Angiomyolipoma of the Kidney</u> <u>Official title:</u> A Phase II Multi-Center Study of Rapamycin for Treating Kidney Angiomyolipomas in TSC or LAM Patients</p> <p>Condition: Nonmalignant Neoplasm</p> <p>Intervention: Drug: sirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00126672</p> <p>Other Study ID Numbers: CDR0000440080, DFCI-04298, WYETH-C-0468H1-101899</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Dana-Farber Cancer Institute</p>

Status	Studie
Recruiting	<p><u>Calcineurin Inhibitor (CNI) Versus Steroid Cessation in Renal Transplantation (CISTCERT)</u></p> <p><u>Official title:</u> Impact of Cyclosporine or Steroid Withdrawal at 3 Months Post Transplantation on Graft Function, Patient Survival and Cardiovascular Surrogate Markers the First 5 Years After Renal Transplantation</p> <p>Condition: Renal Transplantation</p> <p>Intervention: Drug: cyclosporine. Drug: Everolimus</p> <p>NCT ID: NCT00903188</p> <p>Other Study ID Numbers: 2007-005844-26</p> <p>Phase: IV</p> <p>Sponsor: University Hospital, Antwerp</p>
Unknown	<p><u>Trial of Efficacy and Safety of Sirolimus in Tuberous Sclerosis and LAM (TESSTAL)</u></p> <p><u>Official title:</u> A Trial of the Efficacy and Safety of Sirolimus(Rapamycin)Therapy for Renal Angiomyolipomas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex and Sporadic Lymphangiomyomatosis</p> <p>Condition: Tuberous Sclerosis Lymphangiomyomatosis</p> <p>Intervention: Drug: sirolimus</p> <p>NCT ID: NCT00490789</p> <p>Other Study ID Numbers: TESSTAL</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Cardiff University</p>
Active, not recruiting	<p><u>A Study to Determine the Effectiveness of Escalating Doses of RAD001 (Everolimus) in Patients With Lymphangiomyomatosis</u></p> <p><u>Official title:</u> An Exploratory, Open Label, Non-randomized, Within-patient Multiple Dose-escalation Safety, Tolerability, PK and Efficacy Trial of RAD001 (Everolimus) in Patients With Lymphangiomyomatosis</p> <p>Condition: Lymphangiomyomatosis</p> <p>Intervention: Drug: everolimus</p> <p>NCT ID: NCT01059318</p> <p>Other Study ID Numbers: CRAD001X2201</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	02.08.2012
Suchstrategie	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar
Treffer	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar

In der Datenbank *clinicalstudyresults.org* konnten keine Studien identifiziert werden, da das Studienregister bei wiederholten Zugriffsversuchen (zuletzt 02.08.2012) nicht verfügbar war; die Website konnte nicht aufgerufen werden.

Als Alternative wurde eine Suche EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) durchgeführt.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.08.2012
Suchstrategie	Advanced Search: „Everolimus OR RAD001 OR Afinitor AND Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer“; Phase Two, Phase Three, Phase Four [Trial Phase]
Treffer	20

In der Datenbank *EU Clinical Trials Register* konnten 20 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-92: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus im *EU Clinical Trials Register*

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2011-005939-78	A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and Tyrosinekinase inhibitors (TKI) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study) Indikation: metastatic renal cell carcinoma (mRCC) Sponsor: CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV Sponsor Protokollnummer: C-II-008	25.06.2012
Ongoing	2011-006009-85	Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients Indikation: Advanced solid tumors Sponsor: VU University medical center Sponsor Protokollnummer: 1	04.06.2012
Ongoing	2011-003416-23	An open label, single arm trial to evaluate patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of first line therapy with sunitinib or pazopanib Indikation: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Novartis Pharma GmbH Sponsor Protokollnummer: CRAD001LDE43	12.03.2012
Ongoing	2010-022589-29	Investigation of pathways regulating cell survival and early antiangiogenic response to single agent Everolimus or Rapamycin in renal cancer Indikation: Renal cancer Sponsor: University of Oxford Sponsor Protokollnummer: EP-TSC-624	22.03.2011
Ongoing	2010-024515-13	Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer Indikation: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: VU University Medical Center Sponsor Protokollnummer: VU-007	22.03.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2011-000493-56	A PHASE II, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF GDC-0980 VERSUS EVEROLIMUS IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO HAVE PROGRESSED ON OR FOLLOWING VEGF-TARGETED THERAPY Indikation: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: GENENTECH, Inc. Sponsor Protokollnummer: PIM4973g	15.09.2011
Ongoing	2010-019484-10	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. Indikation: Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Sponsor: Eisai Ltd Sponsor Protokollnummer: E7080-G000-205	18.07.2011
Ongoing	2010-019966-95	A Randomized Phase II Study of Afinitor (RAD001) vs. Sutent (Sunitinib) in Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ASPEN) Indikation: Histologically confirmed advanced Renal Cell Carcinoma, with non-clear cell pathology Sponsor: Duke University Sponsor Protokollnummer: CRAD001L2402T	13.01.2011
Ongoing	2010-021370-11	An open label, single arm trial to characterize patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of the first VEGF-targeted therapy Indikation: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: iOMEDICO AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001LDE36T	29.12.2010
Ongoing	2009-014383-18	A single arm, open-label multicenter phase II trial of everolimus in patients with relapsed/refractory germ cell cancer Indikation: Metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Medizinische Hochschule Hannover Sponsor Protokollnummer: CRAD001CDE21Ts	08.12.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2010-020067-20	<p>A multicentre phase II trial to determine the efficacy of RAD 001 (everolimus, Afinitor®) as second line therapy in patients with transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium which failed or progressed after first line chemotherapy.</p> <p>Indikation: Patients who have metastatic or locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urothelium who failed prior systemic chemotherapy</p> <p>Sponsor: Hôpital FOCH</p> <p>Sponsor Protokollnummer: 2010/23</p>	02.08.2010
Ongoing	2010-019982-27	<p>Targeted therapy selection based on tumor tissue kinase activity profiles for patients with advanced solid malignancies, an exploratory study</p> <p>Indikation: Advanced (metastasized or inoperable) solid cancer</p> <p>Sponsor: VU medical center</p> <p>Sponsor Protokollnummer: ABR-32011</p>	15.07.2010
Ongoing	2009-011884-35	<p>Sorafenib alone or in combination with everolimus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomized multicenter phase II trial</p> <p>Indikation: Patients with unresectable hepatocellular carcinoma</p> <p>Sponsor: Swiss Group for Clinical Cancer Research</p> <p>Sponsor Protokollnummer: SAKK 77/08 and SASL 29s</p>	19.12.2009
Ongoing	2008-005806-38	<p>A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and effect on tumor response of the mTOR inhibitor (RAD001) in combination with the IGF-1R antagonist (R1507) in patients with advanced solid tumors</p> <p>Indikation: Metastatic renal cell carcinoma, malignant solid tumor, neuroendocrine tumour, malignant pancreatic islet neoplasm</p> <p>Sponsor: F.Hoffmann-La Roche Ltd. Sponsor Protokollnummer: NO21884</p>	23.10.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2009-011056-21	An open-label, multicenter phase II study to compare the efficacy and safety of RAD001 as first-line followed by second-line sunitinib versus sunitinib as first-line followed by second-line RAD001 in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma Indikation: metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Novartis Pharma Services AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001L2202	10.08.2009
Ongoing	2008-000077-38	A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 versus interferon alfa-2a and bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney Indikation: metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Novartis Pharma Services AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001L2201	25.03.2009
Ongoing	2007-005460-28	Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. Indikation: metastatic renal cell carcinoma Sponsor: Novartis Farmacéutica, S.A Sponsor Protokollnummer: CRAD001L2401	18.07.2008
Ongoing	2006-006819-75	A randomized double-blind phase III study of RAD001 10 mg/d plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET) Indikation: Pancreatic neuroendocrine tumors (also called pancreatic endocrine tumors or islet cell tumors (ICT)) Sponsor: Novartis Pharma Services AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001C2324	03.10.2007

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2006-001247-64	An open label, stratified, single-arm phase II study of RAD001 in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET) after failure of cytotoxic chemotherapy Indikation: Advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) Sponsor: Novartis Pharma Services AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001C2239	27.06.2006
Ongoing	2010-022273-34	A multi-centric, open-label, phase II study investigating the combination of Afinitor with paclitaxel and carboplatin in first line treatment of patients with advanced (stage IV) large cell lung cancer with neuroendocrine differentiation (LC-NEC) Indikation: Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung Sponsor: Novartis Pharma Services AG Sponsor Protokollnummer: CRAD001KDE37s	Information nicht erhältlich

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Title] AND (Everolimus OR RAD001 OR Afinitor) [Intervention] AND all [Recruitment status]
Treffer	156

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten bei 156 Treffern 131 Studien (ohne Duplikate) identifiziert werden (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Everolimus im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2012-001786-32-IT	<p><u>Radiotherapy as an immunological booster in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma treated with High-dose Interleukin-2: evaluation of biomarkers of immunologic and therapeutic response</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic melanoma or renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): PROLEUKIN*EV 1F 18MUI</p> <p>Secondary ID(s): IRST172.03s</p> <p>Primary sponsor: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI</p>	23.07.2012
Not yet recruiting	NCT01616186	<p><u>Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Locally Metastatic Malignant Neoplasm</p> <p>Intervention(s): Drug: Everolimus and sorafenib, Drug: Sunitinib monotherapy</p> <p>Secondary ID(s): UCSF CC# 12521</p> <p>Primary sponsor: Andrea Harzstark</p>	04.06.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-006009-85-NL	<p><u>Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced solid tumors</p> <p>Intervention(s): sunitinib, sorafenib, everolimus, pazopanib, axitinib</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: VU University medical center</p>	09.05.2012

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	JPRN-UMIN000007836	<p><u>Phase II study of palliative radiotherapy combined with Zoledronic Acid Hydrate for metastatic bone tumor from renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cancer</p> <p>Intervention(s): Radiotherapy+Zoledronic acid hydrate</p> <p>Secondary ID(s): JROSG11-1</p> <p>Primary sponsor: Shizuoka Cancer Center Japanese Radiation Oncology Study Group</p>	25.04.2012
Recruiting	ChiCTR-ONRC-12002088	<p><u>Phase II escalation study of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma who progressed after routine dosage of sorafenib</u></p> <p><u>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma</u></p> <p>Intervention(s): 1:sorafenib 600 mg p.o bid;2:sunitinib 50 mg p.o qd;3:Everolimus 10 mg p.o qd;4:surveillance;</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Fudan University Shanghai Cancer Center</p>	07.04.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-003429-95-ES	<p><u>Treatment for renal cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: non resectable and/or metastatic renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib, capecetabine, gemcitabine</p> <p>Secondary ID(s): SOGUG-02-06</p> <p>Primary sponsor: SOGUG, Grupo español para el estudio del cancer genitourinario</p>	29.03.2012

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-005939-78-DE	<p><u>A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and Tyrosinekinase inhibitors (TKI) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study) - BERAT</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma (mRCC)</p> <p>Intervention(s): bevacizumab, interferon alpha, everolimus, sorafenib, pazopanib, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): C-II-008</p> <p>Primary sponsor: CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV</p>	01.03.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-001211-31-GB	<p><u>A study of the effectiveness and safety of the drug Pazopanib for use in patients with advanced kidney cancer who are suffering symptoms from their illness</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Clear cell renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): RG_10-177</p> <p>Primary sponsor: University of Birmingham</p>	24.01.2012
Recruiting	NCT01510119	<p><u>Autophagy Inhibition to Augment mTOR Inhibition: A Phase I/II Trial of RAD001 and Hydroxychloroquine in Patients With Previously Treated Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Histological Evidence of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinomas</p> <p>Intervention(s): hydroxychloroquine, RAD001</p> <p>Secondary ID(s): UPCC 07811</p> <p>Primary sponsor: Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania</p>	11.01.2012

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	JPRN-UMIN00006938	<p><u>Phase I/II clinical trial of novel peptide-based cancer vaccine IMA901 for patients with advanced renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): A single intravenous infusion of cyclophosphamide (300 mg/ m²) will be administered and then 3 days later patients will start vaccination therapy with intradermal (i.d.) injections of GM-CSF (75 microgram) followed by i.d. injections of IMA901 (4.13 mg). This vaccination will be administered 10 times in 14 weeks after starting the vaccination therapy (Day 1, 2, 3, 8, 15, 22, 36, 57, 78, 99)</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Departments of Urology and Translational Cancer Drug Development, Kyoto Prefectural University of Medicine</p>	28.12.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-003416-23-DE Und NCT01514448	<p><u>Safety and Efficacy of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of First Line Therapy With Sunitinib or Pazopanib</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)</p> <p>Intervention(s): everolimus</p> <p>Secondary ID(s): 2011-003416-23, CRAD001LDE43</p> <p>Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	15.12.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-004396-36-DE Und NCT01613846	<p><u>Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: Pazopanib+Sorafenib, Drug: Sorafenib+Pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): 16037 / AN 33/11, 2011-004396-36</p> <p>Primary sponsor: Technische Universität München</p>	14.12.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	NCT01491672	<u>Everolimus as Second-line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Drug: RAD001 Secondary ID(s): 2010-020447-13, CRAD001L2404 Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals	12.12.2011
Recruiting	NCT01545817	<u>Everolimus Post Pazopanib Treatment in Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Drug: Pazopanib followed by everolimus Secondary ID(s): 114907 Primary sponsor: GlaxoSmithKline	17.11.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-001113-14-ES	<u>Pharmakokynetic and Pharmacodynamic study of Temsirolimus in Renal Cell Carcinoma Patients</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): temsirolimus Secondary ID(s): TEM-IIG-2 Primary sponsor: Fundación Hospital Clinic i Provincial	03.11.2011
Recruiting	NCT01462214	<u>Study of Everolimus and Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Cancer Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): 11/016 Primary sponsor: Hans J. van der Vliet, MD, PhD	10.10.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not yet recruiting	NCT01442090	<p><u>Study of GDC-0980 Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed on or Following Vascular Endothelial Growth Factor- (VEGF) Targeted Therapy</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Drug: everolimus, drug: GDC-0980</p> <p>Secondary ID(s): GO00885, PIM4973g</p> <p>Primary sponsor: Genentech</p>	26.09.2011
Not Recruiting	NTR3085	<p>Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer. - Everolimus-LDcyclo</p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): Patients with mRCC will be treated with low-dose oral cyclophosphamide (8 different dose levels and schedules) in combination with fixed dose (10 mg) everolimus</p> <p>Secondary ID(s): 11/016</p> <p>Primary sponsor: VU University Medical Center</p>	22.09.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2011-001138-40-DE</p> <p>Und</p> <p>NCT01521715</p>	<p><u>First Line Pazopanib in Poor Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): 2011-001138-40,iOM-605</p> <p>Primary sponsor: iOMEDICO AG</p>	08.09.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2011-000493-56-ES</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2011-000493-56-DE</p> <p>EUCTR2011-000493-56-GB</p>	<p><u>An evaluation of the investigational drug GDC-0980 in patients with metastatic kidney cancer who have already received up to three therapies, with the approved drug everolimus as a comparison</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): GDC-0980, everolimus</p> <p>Secondary ID(s): PIM4973g</p> <p>Primary sponsor: GENENTECH, Inc.</p>	07.09.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not recruiting	ISRCTN22979604	<p><u>Study of preoperative everolimus in metastatic renal cell cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cancer</p> <p>Intervention(s): everolimus</p> <p>Secondary ID(s): 10710</p> <p>Primary sponsor: Royal Marsden NHS Foundation Trust (UK)</p>	17.08.2011
Recruiting	NCT01399918	<p><u>Everolimus and Bevacizumab in Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): everolimus and bevacizumab</p> <p>Secondary ID(s): 10-226</p> <p>Primary sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p>	20.07.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2010-019484-10-GB</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2010-019484-10-CZ</p> <p>EUCTR2010-019484-10-ES</p> <p>EUCTR2010-019484-10-PL</p>	<p><u>An early phase trial studying how well E7080 works in treating patients with advanced kidney cancer which has spread to other parts of the body. The first part of the trial will study the combination of E7080 and everolimus. The second part will compare the treatments when given alone and when given in combination. The trial is taking place worldwide, patients know if they are receiving the study drug alone, in combination with everolimus or if they are receiving everolimus alone.</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Unresectable Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): lenvatinib, everolimus</p> <p>Secondary ID(s): E7080-G000-205</p> <p>Primary sponsor: Eisai Ltd</p>	18.04.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	ISRCTN06473203 Und EUCTR2011-001098-16-GB	<u>STAR: A Randomised Multi-Stage Phase II/III trial of Sunitinib comparing Temporary cessation with Allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic Renal cancer - STAR-Standard vs. Modified Sunitinib Treatment in Renal Cancer V1.0</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Locally advanced and/or metastatic clear cell renal cancer Intervention(s): sunitinib Secondary ID(s): MO10/9353 Primary sponsor: University of Leeds (UK)	15.04.2011
Recruiting	NCT01408004	<u>Rotating Pazopanib and Everolimus to Avoid Resistance</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Clear Cell Renal Carcinoma Intervention(s): Drug: Everolimus, Drug: Pazopanib Secondary ID(s): NL35303.041.11 Primary sponsor: Netherlands Working Group on Immunotherapy of Oncology	07.04.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-022589-29-GB	<u>Study testing at how mTOR inhibiting drugs work in kidney cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cancer Intervention(s): rapamune, afinitor Secondary ID(s): EP-TSC-624 Primary sponsor: University of Oxford	27.01.2011

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-024425-20-NL	<p><u>Phase III Randomized Double-blind Cross-over trial of Supersaturated Calcium-phosphate rinse (Caphosol®) versus NaCl 0.9 % in the relief of Oral Mucositis in renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and gastrointestinal stromal tumor patients receiving Targeted Therapy - COMTT</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: oral mucositis in renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and gastrointestinal stromal tumor</p> <p>Intervention(s): caphosol</p> <p>Secondary ID(s): Esperanz-002</p> <p>Primary sponsor: Leiden University Medical Centre</p>	13.01.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-024515-13-NL	<p><u>Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): afinitor, endoxan</p> <p>Secondary ID(s): VU-007</p> <p>Primary sponsor: VU University Medical Center</p>	05.01.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	JPRN-UMIN000004742	<p><u>Multi-Center Phase II Clinical Trial on Efficacy and Safety of Everolimus in Patients with Unresectable or Metastatic Renal Cell Carcinoma after Failure of Treatment with 1st-Line TKI Therapy</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): everolimus</p> <p>Secondary ID(s): CSPOR</p> <p>Primary sponsor: Japanese Afinitor Clinical Trial Group of RCC (J-ACTOR)</p>	22.12.2010
Recruiting	NCT01239342	<p><u>MK2206 or Everolimus in Treating Patients With Refractory Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): Akt inhibitor MK2206, everolimus</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000688457, MDA-2010-0247</p> <p>Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>	10.11.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-021370-11-DE Und NCT01266837	<u>An Open Label, Single Arm Trial to Characterize Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Everolimus After Failure of the First VEGF-targeted Therapy (MARC-2)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): 2010-021370-11, CRAD001LDE36T Primary sponsor: iOMEDICO AG	28.10.2010
Recruiting	NCT01218555	<u>Study of Everolimus (RAD001)in Combination With Lenalidomide</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Solid Organ Malignancies Intervention(s): Lenalidomide; Everolimus (RAD001) Secondary ID(s): WCI1717-09 Primary sponsor: Emory University	08.10.2010
Recruiting	CTRI/2010/091/000609	<u>Everolimus as Monotherapy Treatment In First Line Metastatic Recurrent and/or Unresectable Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Recurrent and/or Unresectable Renal Cell Carcinoma Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): CRAD001LIC01 Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals AG	08.10.2010
Recruiting	NCT01217931	<u>Sequential Two-agent Assessment in Renal Cell Carcinoma Therapy</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): bevacizumab, everolimus, pazopanib Secondary ID(s): 2010-0085 Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center	07.10.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	EUCTR2010-022770-13-IE Und EUCTR2010-022770-13-SE DRKS00003892 NCT01235962	<u>A phase II study of pazopanib in patients with metastatic or unresectable renal cell carcinoma (RCC) who have failed prior sunitinib therapy - Pazopanib RCC</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic or unresectable renal cell carcinoma Intervention(s): pazopanib Secondary ID(s): ICORG 10-01 Primary sponsor: ICORG	06.10.2010
Recruiting	EUCTR2010-020664-38-GR Und NCT01264341	<u>Efficacy and safety of Bevacizumab/Temsirolimus combination after first-line Bevacizumab/IFN combination in advanced renal cell carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cancer Intervention(s): temsirolimus, bevacizumab Secondary ID(s): HE 21/10 Primary sponsor: Hellenic Cooperative Oncology Group	04.10.2010
Recruiting	NCT01206764	<u>A Trial of Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): RAD001 Secondary ID(s): CRAD001LIC01 Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals	21.09.2010
Recruiting	JPRN-UMIN00000417 2	<u>Phase I/II study of stereotactic radiotherapy for renal cell cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell cancer Intervention(s): stereotactic radiotherapy Secondary ID(s): none Primary sponsor: Yamada's group	08.09.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	NCT01198158	<p><u>Everolimus With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer That Progressed After First-Line Therapy</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): bevacizumab, everolimus, placebo</p> <p>Secondary ID(s): CALGB-90802, CDR0000684313</p> <p>Primary sponsor: Cancer and Leukemia Group B</p>	08.09.2010
Recruiting	ACTRN1261000690055	<p><u>Pilot study of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres (SIR-Spheres microspheres) in patients with Renal cell carcinoma (STX0110)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): selective internal radiation therapy (SIRT) using SIR-Spheres</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Sirtex Technology Pty Ltd</p>	20.08.2010
Recruiting	NCT01185366	<p><u>Everolimus Versus Sunitinib in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): everolimus, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): 2009-0628</p> <p>Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>	18.08.2010
Recruiting	NCT01184326	<p><u>Pazopanib and Everolimus in Patients With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, solid tumor</p> <p>Intervention(s): everolimus, pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): 10-166</p> <p>Primary sponsor: Dana-Farber Cancer Institute</p>	17.08.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-018585-23-BG	<u>AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) - Specific for Bulgaria only</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell cancer Intervention(s): axitinib, sorafenib Secondary ID(s): A4061051 Primary sponsor: Pfizer Inc	02.08.2010
Recruiting	NCT01582009	<u>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Cancer That Does Not Respond to Treatment With Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Recurrent Renal Cell Cancer, Stage III Renal Cell Cancer, Stage IV Renal Cell Cancer Intervention(s): everolimus, panobinostat Secondary ID(s): NCI-2009-01599, RPCI I 146308 Primary sponsor: Roswell Park Cancer Institute	15.07.2010
Active, not recruiting	NCT01152801	<u>Safety of RAD001 in Chinese Patients With Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): Chinese HA - 2008L09346, CRAD001L2101 Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals	25.06.2010
Recruiting	NCT01136733	<u>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</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): E7080, E7080 plus everolimus, everolimus Secondary ID(s): E7080-G000-205s Primary sponsor: Eisai Inc.	26.05.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not recruiting	EUCTR2007-002962-37-NL	<p><u>Phase I/II study of dalteparin, a low molecular weight heparin (LMWH), in combination with Sunitinib (SU11248), an oral, selective multitargeted tyrosine kinase inhibitor, as first line treatment, in patients with metastatic renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic or inoperable renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): sunitinib, dalteparin,</p> <p>Secondary ID(s): NA_00008675</p> <p>Primary sponsor: VU Medical Center Amsterdam</p>	12.05.2010
Recruiting	NCT01120249	<p><u>Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): everolimus, placebo</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000668388,SWOG-S0931</p> <p>Primary sponsor: Southwest Oncology Group</p>	07.05.2010
Recruiting	EUCTR2010-019726-14-IT Und NCT01342627	<p><u>Sorafenib in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 2010-019726-14</p> <p>Primary sponsor: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>	27.04.2010
Recruiting	NCT01108445	<p><u>Phase II Study of Afinitor vs. Sutent in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): everolimus, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): 00020714, CRAD001L2402T</p> <p>Primary sponsor: Duke University</p>	20.04.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Active, not recruiting	NCT01107509	<p><u>Pilot Study of Neo-Adjuvant Everolimus to Treat Advanced Renal Cell Carcinoma - Analysis of Biomarkers</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): everolimus</p> <p>Secondary ID(s): MIURCCEVERO</p> <p>Primary sponsor: St. Joseph's Healthcare Hamilton</p>	20.04.2010
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-001491-77-SE	<p><u>Randomized study comparing spinal analgesia compared with epidural analgesia during and postoperative nephrectomy due to renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Postoperative pain and mobilization after radical or nephron-sparing nephrectomy in patients with renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): clonidin, bupivacain, fentanyl, morphine</p> <p>Secondary ID(s): klonidin</p> <p>Primary sponsor: Prof. Ola Winsö, Anesthesia and Intensive Care Medicine, Norrlands University Hospital</p>	16.04.2010
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-016675-29-GB	<p><u>A Phase II Study Investigating Upfront Pazopanib in Metastatic Clear Cell Renal Cancer [PANTHER] - PANTHER (version 6, 23 March 2012)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): RC200902</p> <p>Primary sponsor: Queen Mary university of London</p>	17.03.2010

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-014249-10-FI Und EUCTR2009-014249-10-IT EUCTR2009-014249-10-GB EUCTR2009-014249-10-DE	<u>A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma.</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma Intervention(s): pazopanib, sunitinib Secondary ID(s): 2009-014249-10-FI, VEG113046 Primary sponsor: GlaxoSmithkline Research & Development Ltd	17.02.2010
Recruiting	NCT01037257	<u>A Safety Study of LBH589 (Panobinostat) and RAD001 (Everolimus) to Stabilize Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma, renal cell carcinoma Intervention(s): LBH589 (Panobinostat) and RAD001 (Everolimus) Secondary ID(s): I 146308 Primary sponsor: Roswell Park Cancer Institute	18.12.2009
Recruiting	NCT01034631	<u>BNC105P in Combination With Everolimus/Following Everolimus For Progressive Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): BNC105P, everolimus Secondary ID(s): HOG GU09-145 Primary sponsor: Hoosier Oncology Group	15.12.2009
Closed, follow/up continuing	ACTRN12609000980235	<u>The effect of RAD001 and Zoledronic acid in Renal cell cancer which has spread to the bones</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Bone metastases, Renal Cell Carcinoma Intervention(s): RAD001 and zoledronic acid Secondary ID(s): CTNZ 09_01 Primary sponsor: Uniservices	13.11.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	EUCTR2009-015987-32-FR Und NCT01076010 EUCTR2009-015987-32-IT, EUCTR2009-015987-32-HU, EUCTR2009-015987-32-BG, EUCTR2009-015987-32-GB, EUCTR2009-015987-32-PL, CTRI/2010/091/000025	<u>An Extension Treatment Protocol for Subjects who have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib vs. Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma Intervention(s): tivozanib, sorafenib Secondary ID(s): AV-951-09-902 Primary sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.	05.11.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-013219-37-HU Und NCT01369433, EUCTR2009-013219-37-FR, EUCTR2009-013219-37-IT, EUCTR2009-013219-37-GB, EUCTR2009-013219-37-BG, EUCTR2009-013219-37-PL	<u>A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma Intervention(s): tivozanib, sorafenib Secondary ID(s): AV-951-09-301 Primary sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.	13.10.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-009516-44-GB Und EUCTR2009-009516-44-HU, NCT01024920	<u>A randomised, open label, parallel group Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with Renal Cell Cancer. - BIBF 1120 in 1st line Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced unresectable or metastatic Renal Cell Cancer in patients who have received no previous systemic anti-cancer treatment Intervention(s): BIBF 1120, sunitinib Secondary ID(s): 1199.26 Primary sponsor: Boehringer Ingelheim	01.09.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2005-004502-82-GB	<p><u>A Phase II Study of Neoadjuvant Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma - NeoSun</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital</p>	17.08.2009
Recruiting	ACTRN12609000643279	<p><u>A phase 2 trial of EVERolimus alternating with SUNitinib as first line therapy for advanced renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): two six-weekly cycles comprising four weeks of oral sunitinib 50 mg once daily followed by two weeks rest, followed by five weeks of oral everolimus 10 mg once daily followed by one week rest are administered (12 week treatment intervention in total)</p> <p>Secondary ID(s): EVERSUN</p> <p>Primary sponsor: The University of Sydney</p>	30.07.2009
Active, not recruiting	NCT00945984	<p><u>Laparoscopic Single-site Radical Nephrectomy for Localized Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: localized renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): radical nephrectomy</p> <p>Secondary ID(s): LESSRNx</p> <p>Primary sponsor: Seoul National University Hospital</p>	22.07.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-008676-13-GB	<p><u>A Phase II Study Of Sunitinib And Low Dose Metronomic Cyclophosphamide In Advanced Renal Cell Cancer - SUN-CYCL (Sunitinib + Cyclophosphamide in RCC)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sunitinib, cyclophosphamide</p> <p>Secondary ID(s): CCR3164</p> <p>Primary sponsor: The Royal Marsden NHS Foundation Trust</p>	26.06.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-012010-52-DK	<p><u>Bevacizumab, Interleukin-2 and Interferon-alpha in metastatic renal cell carcinoma - mRCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: previously untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): bevacizumab</p> <p>Secondary ID(s): mRCC</p> <p>Primary sponsor: Department of Oncology, Aarhus University Hospital</p>	28.05.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2009-012802-38-NL	<p><u>Evaluation of the activity of temsirolimus with FLT-PET in patients with renal cell cancer - temsirolimus-RCC-imaging</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: advanced (stage IV or recurrent disease) RCC</p> <p>Intervention(s): torisel</p> <p>Secondary ID(s): UMCNONCO200903</p> <p>Primary sponsor: University Medical Centre Nijmegen St Radboud</p>	25.05.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-004822-97-GB	<p><u>A Phase I / II Trial to Evaluate the Combination of Infliximab and Sorafenib in the Treatment of Renal Cell Carcinoma - Combination Infliximab and Sorafenib in RCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Intervention(s): Remicade, Nexavar®</p> <p>Secondary ID(s):</p> <p>Primary sponsor: The Royal Marsden NHSF Trust</p>	08.05.2009
Recruiting	NCT00891475	<p><u>Palliative Radiofrequency Ablation in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Radiofrequency ablation; Interferon-alpha vs. Radiofrequency ablation; Sunitinib maleate</p> <p>Secondary ID(s):</p> <p>Primary sponsor: Kidney Cancer Research Bureau</p>	30.04.3009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Active, not recruiting	NCT00903175 Und EUCTR2009-011056-21-ES, EUCTR2009-011056-21-DK, EUCTR2009-011056-21-IT, EUCTR2009-011056-21-DE, EUCTR2009-011056-21-FR, EUCTR2009-011056-21-NL, EUCTR2009-011056-21-GB, DRKS00003886	<u>Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): RAD001, sunitinib Secondary ID(s): 2009-011056-21, CRAD001L2202 Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals	24.04.2009
Not recruiting	EUCTR2009-009461-33-IT	<u>A Phase IIa, Open-Label, Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety of AV-951 in Combination with Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma - ND</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): AV/951, everolimus Secondary ID(s): AV-IT-001 Primary sponsor: AISAR ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEGLI ANTIMICROBICI E DELLE RESISTENZE	16.04.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-005053-38-GB	<u>An open-label study to investigate the pharmacodynamics of a repeat dose regimen of bevacizumab (10 mg/kg q2w) and escalating repeat doses of pazopanib in renal cell carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): pazopanib, bevacizumab Secondary ID(s): VDF111687 Primary sponsor: GlaxoSmithKline Research & Development Ltd.	16.04.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	EUCTR2009-010143-13-DE Und NCT00979966	<u>Study in Non-Clear Cell Renal Carcinoma (Ncc-RCC) Temeirolimus Versus Sunitinib</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Non-clear Cell Renal Cell Cancer Intervention(s): sunitinib, temsirolimus Secondary ID(s): C-II-006 / 2009-010143-13 Primary sponsor: Central European Society for Anticancer Drug Research	15.04.2009
Recruiting	NCT00831480	<u>Everolimus(RAD001) For Advanced Renal Cell Carcinoma(RCC)Before Kidney Removal</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): H-23409 Primary sponsor: Gilad Amiel	27.01.2009
Active, not recruiting	NCT00830895	<u>RAD001 for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): RAD001 Secondary ID(s): SNUH-RENAL-0901 Primary sponsor: Seoul National University Hospital	27.01.2009
Recruiting	NCT00827359	<u>Biomarker Trial of Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cancer Intervention(s): everolimus Secondary ID(s): 08-313 Primary sponsor: Beth Israel Deaconess Medical Center	21.01.2009

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	ACTRN126090 00048280	<u>A phase III study comparing Sorafenib with placebo in patients who have had kidney cancer removed (SORCE)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cancer Intervention(s): sorafenib, placebo Secondary ID(s): Nil Primary sponsor: Medical Research Council	21.01.2009
Active, not recruiting	NCT00788060	<u>A Phase Ib Study of Rad001 and Sutent to Treat Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): everolimus, sunitinib Secondary ID(s): Pro00000548 Primary sponsor: Duke University	06.11.2008
Not recruiting	EUCTR2007-006611-23-EE Und EUCTR2007-006611-23-IT, EUCTR2007-006611-23-DE, EUCTR2007-006611-23-LT, EUCTR2007-006611-23-CZ, EUCTR2007-006611-23-PT, EUCTR2007-006611-23-GB, EUCTR2007-006611-23-FI, EUCTR2007-006611-23-SE, EUCTR2007-006611-23-NL, EUCTR2007-006611-23-GR, NCT00796757, DRKS00003664	<u>Open-label, single-arm, phase II study of bevacizumab (AVASTIN®) in combination with low-dose interferon as first-line treatment of nephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma Intervention(s): bevacizumab, interferon alpha Secondary ID(s): MO21609 Primary sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd	15.09.2008

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-000928-71-IT	<p><u>?TWIST?. RANDOMIZED PROSPECTIVE PHASE II STUDY OF TEMSIROLIMUS WITH OR WITHOUT LOW-DOSE INTERFERON ALPHA IN METASTATIC NON-CLEAR RENAL CELL CARCINOMA: GOIRC STUDY 02/2008 - TWIST</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: advanced non-clear Cell Renal Carcinoma</p> <p>Intervention(s): interferon alpha, temsirolimus</p> <p>Secondary ID(s):</p> <p>Primary sponsor: GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA</p>	10.07.2008
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-002667-13-DE	<p><u>A single-center controlled pilot study to investigate pre- and perioperative therapy with Sorafenib (Nexavar®) in patients who are candidates for a curative surgery of renal cell cancer (PREST = preoperative Sorafenib Therapy in RCC) - PREST</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: non metastatic renal tumors (RCC)</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): PREST</p> <p>Primary sponsor: University Clinic of Heidelberg</p>	09.07.2008
Recruiting	<p>NCT00688753</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2008-006181-28-IT</p> <p>EUCTR2008-006181-28-FR</p> <p>EUCTR2008-006181-28-ES</p> <p>EUCTR2008-006181-28-GB</p> <p>EUCTR2008-006181-28-DE</p>	<p><u>RAPTOR: RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Advanced Papillary Renal Cell Tumors Program in Europe</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: adenocarcinoma, carcinoma, non Clear Cell Renal Carcinoma, Papillary Cell Renal Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): RAD001</p> <p>Secondary ID(s): 2008-006181-28, CRAD001LFR08</p> <p>Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	30.05.2008

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Terminated	NCT00672178	<p><u>Stereotactic Body Radiotherapy and Sorafenib in Patients With Metastatic, Recurrent, or Unresectable Renal Cell Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Stereotactic body radiation</p> <p>Secondary ID(s): Pro00001398</p> <p>Primary sponsor: Duke University</p>	04.05.2008
No longer available	NCT00655252	<p><u>Expanded Access Study of RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Who Are Intolerant of or Who Have Failed Despite Prior Vascular Endothelial Growth Factor Therapy</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention(s): everolimus</p> <p>Secondary ID(s): CRAD001L2401</p> <p>Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	07.04.2008
Recruiting	NCT00651482	<p><u>Treatment of Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma With Bevacizumab and RADO01</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney (Renal Cell) Cancer, Kidney Neoplasms</p> <p>Intervention(s): bevacizumab, RAD001</p> <p>Secondary ID(s): 41839, 98593, AVF4304s, RENAL0016, SU-01092008-969</p> <p>Primary sponsor: Stanford University</p>	28.03.2008

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2007-003793-26-HU</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2007-003793-26-ES</p> <p>EUCTR2007-003793-26-FR</p> <p>EUCTR2007-003793-26-PT</p> <p>EUCTR2007-003793-26-CZ</p> <p>EUCTR2007-003793-26-SK</p> <p>EUCTR2007-003793-26-NL</p> <p>EUCTR2007-003793-26-IT</p> <p>EUCTR2007-003793-26-BE</p> <p>EUCTR2007-003793-26-GB</p> <p>EUCTR2007-003793-26-DE</p>	<p><u>Phase 3b, Randomized, Open-Label Study of Bevacizumab + Temsirolimus vs. Bevacizumab + Interferon-alfa as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: First-Line Treatment in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): temsirolimus, beveciyumab, interferon alfa</p> <p>Secondary ID(s): 2007-003793-26-HU, B0771006(3066K1-3311-WW)</p> <p>Primary sponsor: Wyeth Pharmaceuticals Inc, a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc, 500 Arcola Road, Collegeville, PA 19426 USA</p>	18.03.2008
Not recruiting	EUCTR2008-000213-30-DE	<p><u>Extension study to evaluate long-term-safety of IMA901 plus GM-CSF in advanced renal cell carcinoma patients who achieved a decrease in tumor load or stabilization of their disease after participation in the open-label, multicenter IMA901-202 Phase 2 study</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: advanced renal cell cancer (RCC)</p> <p>Intervention(s): IMA901, Leukine</p> <p>Secondary ID(s): IMA901-203</p> <p>Primary sponsor: immatics biotechnologies GmbH</p>	25.02.2008
Not recruiting	EUCTR2007-002132-29-GB	<p><u>A Phase II Trial of Sorafenib (a tyrosine kinase inhibitor) given orally twice daily in renal cancer patients with vHL syndrome - Oral Sorafenib in renal cancer patients with vHL syndrome</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cancer patients with vHL syndrome</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): ORH/PID/5336</p> <p>Primary sponsor: Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust</p>	25.02.2008

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	EUCTR2007-005977-67-IT Und NCT00626509	<u>Sunitinib Before or After Surgery in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic Renal Cell Carcinoma not previously treated with nephrectomy and systemic therapy Intervention(s): sunitinib Secondary ID(s): GIR1 Primary sponsor: CONSORZIO ONCOTECH	11.02.2008
Active, not recruiting	NCT00609934	<u>Study of Sorafenib and Palliative Radiotherapy in Kidney Cancer That Spreads to the Bone</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): sorafenib, external beam radiotherapy Secondary ID(s): DDPDRO-004, UHN REB 07-0357-C Primary sponsor: University Health Network, Toronto	24.01.2008
Active, not recruiting	NCT00601120	<u>RF Ablation of Treatment of Metastatic Lesions in Patients Undergoing Antiangiogenic Therapy for Stage IV Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Radiofrequency Ablation Secondary ID(s): 06-287 Primary sponsor: Beth Israel Deaconess Medical Center	15.01.2008

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not Recruiting	EUCTR2007-007045-12-IT	<p><u>An open label, single institution, phase II study of the mTOR inhibitor temsirolimus in unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma (RCC) in patients previously treated with both cytokines and one ore more tyrosine kinase inhibitor. The TeRCC study - ND</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): temsirolimus</p> <p>Secondary ID(s): PV RCC 07-01</p> <p>Primary sponsor: OSPEDALE POLICLINICO S. MATTEO</p>	11.01.2008
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2007-003847-66-FR</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2007-003847-66-AT, EUCTR2007-003847-66-IT, EUCTR2007-003847-66-ES, EUCTR2007-003847-66-PL</p>	<p><u>Dose Finding and Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Enzastaurin and Sunitinib versus Placebo and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma - N/A</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): enzastaurin, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): H6Q-MC-S061</p> <p>Primary sponsor: Eli Lilly and company</p>	08.01.2008
Not recruiting	<p>EUCTR2007-005083-28-ES</p> <p>Und</p> <p>NCT00678288, EUCTR2007-005083-28-AT, EUCTR2007-005083-28-GB, EUCTR2007-005083-28-FR, EUCTR2007-005083-28-IT, EUCTR2007-005083-28-IE, EUCTR2007-005083-28-PL</p>	<p><u>A Phase II, Randomized, Open-label, MultiCenter, Study Evaluating the Efficacy of SOrafenib AloNe and Sorafenib in Combination with Low DosE InterfeRon Alpha-2a as Second-line Treatment of Sunitinib Failure in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) - CONCERT</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib, interferon alpha</p> <p>Secondary ID(s): 2007-005083-28-ES, BAY 43-9006 / 12782</p> <p>Primary sponsor: Bayer Healthcare AG</p>	28.12.2007

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not recruiting	EUCTR2007-004875-21-FR Und NCT00618982 EUCTR2007-004875-21-IT EUCTR2007-004875-21-DE EUCTR2007-004875-21-GB	<u>A Phase II, Multi-centre, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inpatient Dose Escalation of Sorafenib as First Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): BAY 43-9006 / 12913 Primary sponsor: Bayer Healthcare AG	07.12.2007
Completed	NCT00529802	<u>Exploratory Study Evaluating Fluorodeoxyglucose - Position Emission Tomography as a Predictive Marker for Therapy With RAD001 in Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): RAD001 Secondary ID(s): 15599B Primary sponsor: University of Chicago	12.09.2007
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2007-000062-20-FR Und EUCTR2007-000062-20-HU EUCTR2007-000062-20-IT EUCTR2007-000062-20-DE EUCTR2007-000062-20-SE EUCTR2007-000062-20-ES EUCTR2007-000062-20-FI EUCTR2007-000062-20-NL EUCTR2007-000062-20-AT EUCTR2007-000062-20-DK EUCTR2007-000062-20-GB	<u>A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy Intervention(s): temsirolimus, sorafenib Secondary ID(s): 3066K1-404-WWs Primary sponsor: Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Global Medical Affairs	31.07.2007

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Completed	NCT00448149	<p><u>Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar® in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 1006-0152, RCC-06-102</p> <p>Primary sponsor: The Methodist Hospital System</p>	15.03.2007
Completed	NCT00446368	<p><u>Safety Study of RAD001 to Treat Patients With Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): RAD001</p> <p>Secondary ID(s): 03-0183-05, RCC-RAD-01</p> <p>Primary sponsor: The Methodist Hospital System</p>	09.03.2007
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2006-006370-25-DE</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2006-006370-25-HU</p> <p>EUCTR2006-006370-25-ES</p> <p>EUCTR2006-006370-25-AT</p> <p>EUCTR2006-006370-25-BG</p> <p>EUCTR2006-006370-25-GB</p> <p>NCT00523159</p>	<p><u>Phase 2, randomised, open label, multicenter study of intradermal IMA901 plus GM-CSF with or without low dose cyclophosphamide pre-treatment in advanced renal cell carcinoma patients with measurable disease</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: HLA-A*02-positive patients with advanced clear cell RCC</p> <p>Intervention(s): IMA901, cyclophosphamide, GM - CSF</p> <p>Secondary ID(s): IMA901-202</p> <p>Primary sponsor: immatics biotechnologies GmbH</p>	01.03.2007
Completed	NCT00422344	<p><u>A Study of RAD001 and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): RAD001, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): 06-105</p> <p>Primary sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p>	12.01.2007

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Recruiting	EUCTR2006-006079-19-GB Und NCT00900536, NCT00492258, ISRCTN389347 10, EUCTR2006-006079-19-DK, EUCTR2006-006079-19-BE, EUCTR2006-006079-19-FR, EUCTR2006-006079-19-ES	<u>A Phase III Randomised Double-blind Study Comparing Sorafenib With Placebo In Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse - SORCE</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): sorafenib, placebo Secondary ID(s): RE05 Primary sponsor: Medical Research Council	01.01.2007
Not Recruiting	EUCTR2006-005751-16-DE Und NCT00617253, EUCTR2006-005751-16-NL, EUCTR2006-005751-16-DK	<u>An open label, dose escalation safety and tolerability trial of the combination of s.c. recombinant human IL-21 (rIL-21) and sunitinib (phase 1) followed by an open label stratified randomized 2-arm trial of rIL-21 plus sunitinib versus sunitinib alone (phase 2a) in subjects with stage IV renal cell carcinoma. Trial Phase: 1/2a</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma stage IV Intervention(s): rIL-21, sunitinib Secondary ID(s): NN028-1642 Primary sponsor: Novo Nordisk A/S	28.12.2006
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-006491-38-NL	<u>Sunitinib prior to nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor in situ</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma and the primary tumor in situ Intervention(s): sunitinib Secondary ID(s): N06SUN Primary sponsor: NKI-AVL	22.12.2006

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Not Recruiting	EUCTR2005-005670-71-IT	<p><u>Dose-finding and Phase II study of the Combination of Bevacizumab rhuMAb VEGF plus low- dose Immunotherapy and Chemotherapy in patients with metastatic Renal Cell Cancer. - Bevacizumab Chemoimmunotherapy in RCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention(s): gemcitabine, fluorouracil, aldesleukin, interferon alpha, bevacizumab</p> <p>Secondary ID(s): ML18792/GOIRC</p> <p>Primary sponsor: GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA</p>	10.11.2006
Active, not recruiting	NCT00392821	<p><u>Dosing and Effectiveness Study of Sorafenib and RAD001 in the Treatment of Patients With Advanced Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): CRAD001C2480, SCRI GU 44</p> <p>Primary sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>	25.10.2006
Not Recruiting	EUCTR2005-006161-13-DE	<p><u>A single arm Phase II study to assess efficacy and safety of bevacizumab in combination with the standard therapy (interferon alfa-2a and vinblastine) as first-line treatment for patients with metastatic renal cell cancer (Bevacizumab with standard therapy in RCC) - Bevacizumab with standard therapy in RCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): Avastin</p> <p>Secondary ID(s): ML19983</p> <p>Primary sponsor: Roche Pharma AG</p>	25.10.2006

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Active, not recruiting	NCT00384969	<p><u>Sorafenib and RAD001 Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): UCSF06523</p> <p>Primary sponsor: University of California, San Francisco</p>	03.10.2006
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-003746-42-IT	<p><u>Immunotherapy vs immuno-chemotherapy in patients with metastatic kidney carcinoma - ND</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic kidney carcinoma</p> <p>Intervention(s): aldesleukin, gemcitabine, vinorelbine</p> <p>Secondary ID(s): om 145</p> <p>Primary sponsor: OSPEDALE ONCOLOGICO DI BARI</p>	03.10.2006
Not recruiting	EUCTR2006-002858-29-DE	<p><u>A DOUBLE-BLIND INTER-INDIVIDUAL COMPARISON OF IOMEPROL 300 AND IOMEPROL 400 IN THE ASSESSMENT OF PERFUSION CT OF ADVANCED RENAL CARCINOMA - Perfusion CT of Renal Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Indication for Computed tomography and Metastatic renal carcinoma</p> <p>Intervention(s): Imeron 300, Imeron 400 MCT</p> <p>Secondary ID(s): IOM/BRA/037 (incl. Amendment #2)</p> <p>Primary sponsor: Bracco Imaging Deutschland GmbH</p>	21.09.2006

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Terminated	NCT00365287	<p><u>Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Breast Cancer, Kidney Cancer, Leukemia, Lymphoma, Multiple Myeloma and Plasma Cell Neoplasm, Myelodysplastic Syndromes</p> <p>Intervention(s): anti-thymocyte globulin, cyclophosphamide, cyclosporine, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000450906, UMN-2000LS039, UMN-MT2000-15</p> <p>Primary sponsor: Masonic Cancer Center, University of Minnesota</p>	16.08.2006
Active, not recruiting	NCT00331409	<p><u>Everolimus and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): everolimus, imatinib mesylate</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000479150, FWA00000161, OHSU-1754, OHSU-SOL-05108</p> <p>Primary sponsor: Oregon Health and Science University</p>	30.05.2006
Completed	NCT00323739	<p><u>Bevacizumab (Avastin) and RAD001(Everolimus)in the Treatment of Advanced Clear Cell Renal Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): RAD001, bevacizumab</p> <p>Secondary ID(s): AVF3673s, SCRI GU 32</p> <p>Primary sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>	05.05.2006

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2004-002376-42-IT	<p><u>PHASE II TRIAL OF SEQUENTIAL CHEMO-IMMUNOTHERAPY WITH CAPECITABINE PLUS INTERFERON ALPHA2a FOLLOWED BY IL-2 IN PATIENTS WITH METASTATIC KIDNEY CANCER</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: METASTATIC KIDNEY CANCER</p> <p>Intervention(s): Capecitabine</p> <p>Secondary ID(s): ASL603LIOM02</p> <p>Primary sponsor: G.O.N.O. - GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVEST</p>	21.04.2006
Completed	NCT00316901	<p><u>Positron Emission Tomography and CT Scan in Predicting Response in Patients With Metastatic Melanoma or Kidney Cancer Who Are Undergoing Cellular Adoptive Immunotherapy on a Surgery Branch Clinical Trial</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Melanoma (Skin)</p> <p>Intervention(s): computed tomography, positron emission tomography</p> <p>Secondary ID(s): 06-C-0099, 060099, CDR0000470868, NCI-P6831</p> <p>Primary sponsor: National Institutes of Health Clinical Center (CC)</p>	19.04.2006
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-000753-22-GB	<p><u>A phase I/II feasibility trial to assess the safety, immunological activity and efficacy of TroVax plus interferon alpha in patients with advanced or metastatic renal cell cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention(s): Trovax, Roferon-A</p> <p>Secondary ID(s): TV2/003/06</p> <p>Primary sponsor: Oxford MioMedica UK Ltd.</p>	10.04.2006

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2004-002093-30-ES	<p>Extension protocol for patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML), Malignant Melanoma (MM) or Renal Cell Carcinoma (RCC) that have responded to treatment with Pegylated-interferon a-2a (PEG-IFN) or Roferon-A in prior clinical studies.</p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: chronic myeloic leukemia, malignant melanoma, renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): PEG-IFN, Roferon-A</p> <p>Secondary ID(s): NO17754</p> <p>Primary sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd</p>	13.12.2005
Terminated	NCT00243009	<p><u>Fludarabine and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Metastatic Kidney Cancer That Cannot Be Removed By Surgery</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): cyclosporine, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil, allogeneic bone marrow transplantation, peripheral blood stem cell transplantation, radiation therapy</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000447207, OHSU-1282, OHSU-ONC-03077-L</p> <p>Primary sponsor: OHSU Knight Cancer Institute</p>	20.10.2005

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2005-002097-30-GB Und EUCTR2005-002097-30-HU, EUCTR2005-002097-30-SE, EUCTR2005-002097-30-IE, EUCTR2005-002097-30-PT, EUCTR2005-002097-30-DE, EUCTR2005-002097-30-FI, EUCTR2005-002097-30-IT, EUCTR2005-002097-30-ES	<u>A SU011248 EXPANDED ACCESS PROTOCOL FOR SYSTEMIC THERAPY OF PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WHO ARE INELIGIBLE FOR PARTICIPATION IN OTHER SU011248 PROTOCOLS BUT MAY DERIVE BENEFIT FROM TREATMENT WITH SU011248</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: histopathologically confirmed renal cell carcinoma with metastases Intervention(s): sunitinib Secondary ID(s): A6181037s Primary sponsor: PFIZER Inc	13.06.2005
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2004-001149-14-IT Und EUCTR2004-001149-14-ES, EUCTR2004-001149-14-GB	<u>A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon-a as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma Intervention(s): SU011248 L-MALATO SALT, ROFERON-A Secondary ID(s): A6181034 Primary sponsor: Pfizer	09.03.2005
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2004-000282-35-CZ und EUCTR2004-000282-35-GB, EUCTR2004-000282-35-IT	<u>A randomised, double-blind phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with interferon alfa-2a (Roferon) versus interferon alfa-2a and placebo as first line treatment administered to nephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma.</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic clear cell renal cell carcinoma Intervention(s): Bevacizumab, interferon alfa-2a Secondary ID(s): BO17705 Primary sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.	19.08.2004

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Active, not recruiting	NCT00078858	<p><u>Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: multiple, mostly leukemias, lymphomas and renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): cyclosporine, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil</p> <p>Secondary ID(s): 1668.00, NCI-2012-00668, P01CA018029, P01HL036444</p> <p>Primary sponsor: Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium</p>	08.03.2004
Active, not recruiting	NCT00027820	<p><u>Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hematologic Malignancies and Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): cyclosporine, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil</p> <p>Secondary ID(s): 1641.00, NCI-2012-00591, P01CA018029, P01HL036444</p> <p>Primary sponsor: Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium</p>	07.12.2001
Completed	NCT00025519	<p><u>Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): therapeutic allogeneic lymphocytes, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil, tacrolimus, thalidomide</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000068970, FCCC-01006, NCI-G01-2021, TUHSC-3721</p> <p>Primary sponsor: Fox Chase Cancer Center</p>	11.10.2001

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Completed	NCT00019955	<p><u>Radiofrequency Interstitial Tissue Ablation in Treating Patients With Localized Renal Cell Carcinoma (Kidney Cancer)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): laparoscopic surgery, radiofrequency ablation, thermal ablation therapy</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000067334, NCI-99-C-0170</p> <p>Primary sponsor: National Cancer Institute (NCI)</p>	11.07.2001
Completed	NCT00006255	<p><u>Magnetic Resonance Imaging-guided Thermal Radiofrequency Ablation of Primary Renal Cell Carcinoma, Hepatic Metastasis, and Other Sites of Solid Organ Tumor and Metastases</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Metastatic Cancer, Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific</p> <p>Intervention(s): radiofrequency ablation, thermal ablation therapy</p> <p>Secondary ID(s): CWRU-2Y00, CWRU2Y00, NCI-G00-1850, P30CA043703</p> <p>Primary sponsor: Case Comprehensive Cancer Center</p>	11.09.2000
Completed	NCT00006126	<p><u>Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Melanoma or Small Cell Lung, Breast, Testicular, or Kidney Cancer That is Metastatic or That Cannot Be Treated With Surgery</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Breast Cancer, Kidney Cancer, Lung Cancer, Melanoma (Skin), Testicular Germ Cell Tumor</p> <p>Intervention(s): busulfan, cyclophosphamide, etoposide, fludarabine phosphate</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000068146, NCI-G00-1838, NU-99H2</p> <p>Primary sponsor: Robert H. Lurie Cancer Center</p>	03.08.2000

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Active, not recruiting	NCT00005851	<p><u>Low-Dose Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed By Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Stage IV Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Recurrent Renal Cell Cancer, Stage IV Renal Cell Cancer</p> <p>Intervention(s): therapeutic allogeneic lymphocytes, cyclosporine, fludarabine phosphate, mycophenolate mofetil</p> <p>Secondary ID(s): 1495.00, NCI-2012-00581</p> <p>Primary sponsor: Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium</p>	02.06.2000
Active, not recruiting	NCT00005799	<p><u>Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: various, mostly leukemias, lymphomas, also renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): therapeutic allogeneic lymphocytes, fludarabine phosphate, allogeneic bone marrow transplantation, nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, peripheral blood stem cell transplantation, total-body irradiation</p> <p>Secondary ID(s): 1463.00, NCI-2012-00667, P01CA018029, P01HL036444</p> <p>Primary sponsor: Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium</p>	02.06.2000
Completed	NCT00003102	<p><u>Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): iodine I 131 chimeric monoclonal antibody G-250</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000065834, MSKCC-97049, NCI-H97-0004</p> <p>Primary sponsor: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</p>	01.11.1999

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Completed	NCT00003308	<u>Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases From Kidney Cancer, Melanoma, or Sarcoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Melanoma (Skin), Metastatic Cancer, Ovarian Cancer, Sarcoma Intervention(s): stereotactic radiosurgery Secondary ID(s): CDR0000066255, E-6397 Primary sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group	01.11.1999
Completed	NCT00002611	<u>Combination Chemotherapy Alone or With Radiation Therapy in Treating Children With Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): dactinomycin, filgrastim, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, etoposide, vincristine sulfate Secondary ID(s): CCG-4941, CDR0000063901, COG-Q9401, INT-0150, NWTS-5, NWTS-Q9401, POG-9440 Primary sponsor: Children's Oncology Group	01.11.1999

Die Studienregister-Suche bildet die Studiensituation für Everolimus in den Registern anhand der dargestellten Suchkriterien ab. Trotz Einschränkung der Suchstrategie auf Everolimus und Nierenkarzinome wurden in den Datenbanken einige Studien gefunden, bei denen Everolimus in anderen Indikationen untersucht wird oder wurde. Weiter wurden Studien gefunden, bei denen Everolimus nicht untersucht wurde.

Zudem sind in International Clinical Trials Registry Platform Search Portal einige Studien doppelt oder mehrfach aufgeführt, teilweise mit unterschiedlichen Haupt-IDs. Wo dies der Fall war, wurden alle Haupt-IDs der betreffenden Studie aufgeführt. Dabei stellt die jeweils erste Haupt-ID diejenige Haupt-ID mit dem ältesten Registrierungsdatum dar. Bei unterschiedlichen Rekrutierungsstadien wurde der jeweils am weitesten fortgeschrittene gewählt. Bezüglich des Studienstatus in der Datenbank EU Clinical Trials Register wurden die Studien als „laufend“ eingestuft, wenn sie mindestens in einem beteiligten Land noch nicht abgeschlossen waren.

Studienrecherche für Sorafenib

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Sorafenib wurden am 03.08.2012 und 05.08.2012 für den Dossier-Abschnitt 4.3.2.1.1 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Sorafenib in folgenden Studienregistern durchgeführt: *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*.

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Conditions] AND (Sorafenib OR Nexavar OR BAY43-9006) [Interventions] AND all studies [recruitment] AND all studies [Study type] AND ("phase II" OR "phase III" OR "phase IV") [Phase]
Treffer	62

In der Datenbank *ClinicalTrials.gov* konnten 62 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib in *ClinicalTrials.gov*

Status	Studie
Completed	<p><u>Study Comparing Association Between Sorafenib and Interleukin-2 (IL-2) Versus Sorafenib in 1st Line Therapy in Advanced (Adv) Renal Cell Carcinoma (RCC) (ROSORC)</u></p> <p><u>Official title:</u> A Randomized Open Label Multicenter Phase II Study of First Line Therapy With Sorafenib in Association With IL-2 vs Sorafenib Alone in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Metastatic Disease, Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Nexavar® (Sorafenib), Drug: IL-2</p> <p>NCT ID: NCT00609401</p> <p>Other Study ID Numbers: EudraCT number 2006-003137-32, EudraCT number 2006-003137-32</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Italian Trial in Medical Oncology</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1401 376"><u>Sorafenib With or Without Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 398 1385 459"><u>Official title:</u> A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of BAY 43-9006 With or Without Low Dose Interferon in Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 488 898 521">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 555 1042 616">Intervention: Biological: Interferon (INF), Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 645 898 678">NCT ID: NCT00126594</p> <p data-bbox="427 712 1361 772">Other Study ID Numbers: 2004-0526, P30CA016672, MDA-2004-0526, NCI-6629, CDR0000437796</p> <p data-bbox="427 801 754 835">Phase: II</p> <p data-bbox="427 869 1066 902">Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>
Terminated	<p data-bbox="427 925 1369 985"><u>Randomized Study of Sorafenib Dose Escalation in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 1008 1385 1068"><u>Official title:</u> Randomized Phase IIb Study of Sorafenib Dose Escalation in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p data-bbox="427 1097 978 1131">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1164 1082 1225">Interventions: Drug: Sorafenib Escalated Dose Drug: Sorafenib Standard Dose</p> <p data-bbox="427 1254 898 1288">NCT ID: NCT00557830</p> <p data-bbox="427 1321 914 1355">Other Study ID Numbers: AVJARCC0702</p> <p data-bbox="427 1384 754 1417">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1451 1321 1485">Sponsor: Accelerated Community Oncology Research Network</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="427 315 1270 344"><u>Sorafenib in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (SERCC)</u></p> <p data-bbox="427 367 1318 456"><u>Official title:</u> Sorafenib in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (SERCC Study) Impact of Adverse Events Management in Elderly mRCC Patients Treated With Sorafenib</p> <p data-bbox="427 490 1091 519">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 553 908 582">Interventions: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 616 895 645">NCT ID: NCT01342627</p> <p data-bbox="427 678 916 707">Other Study ID Numbers: 2010-019726-14</p> <p data-bbox="427 741 751 770">Phase: II</p> <p data-bbox="427 804 1206 833">Sponsor: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano</p>
Recruiting	<p data-bbox="427 864 1366 954"><u>Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II)</u></p> <p data-bbox="427 976 1394 1066"><u>Official title:</u> Phase III Randomized Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1099 975 1128">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1162 1035 1223">Intervention: Drug: Sorafenib+Pazopanib Drug: Pazopanib+Sorafenib</p> <p data-bbox="427 1256 895 1285">NCT ID: NCT01613846</p> <p data-bbox="427 1319 1123 1348">Other Study ID Numbers: 16037 / AN 33/11, 2011-004396-36</p> <p data-bbox="427 1382 762 1411">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1444 1091 1473">Sponsor: Technische Universität München</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="427 315 1406 344"><u>Sorafenib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 365 1382 427"><u>Official title:</u> A Phase II Neoadjuvant Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of BAY 43-9006 (Sorafenib) in Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 459 898 488">Conditions: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 519 1161 582">Intervention: Drug: Sorafenib Procedure: Cytoreductive Nephrectomy</p> <p data-bbox="427 613 898 642">NCT ID: NCT00126659</p> <p data-bbox="427 674 1358 736">Other Study ID Numbers: 2004-0516, P30CA016672, MDA-2004-0516, NCI-6630, CDR0000438709</p> <p data-bbox="427 768 754 797">Phase: II</p> <p data-bbox="427 828 1062 857">Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>
Recruiting	<p data-bbox="427 898 1406 960"><u>Comparison of Sequential Therapies With Sunitinib and Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (CROSS-J-RCC)</u></p> <p data-bbox="427 981 1318 1043"><u>Official title:</u> Randomized Comparison of Sequential Therapies With Sunitinib and Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1075 1094 1104">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1135 1015 1198">Intervention: Drug: Sorafenib-sunitinib Drug: Sunitinib-sorafenib</p> <p data-bbox="427 1229 898 1258">NCT ID: NCT01481870</p> <p data-bbox="427 1290 1110 1319">Other Study ID Numbers: CROSS-J-RCC, UMIN000003040</p> <p data-bbox="427 1350 754 1379">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1411 967 1440">Sponsor: Yamagata University</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="427 315 1310 376"><u>A Multi-Center, Non-Controlled Clinical Study of Sorafenib Adjuvant Therapy in Advanced Renal-Cell Carcinoma (AGuo)</u></p> <p data-bbox="427 398 1331 459"><u>Official title:</u> A Multi-Center, Non-Controlled Clinical Study of Sorafenib Adjuvant Therapy in Locally Advanced Renal-Cell Carcinoma After Radical Nephrectomy</p> <p data-bbox="427 488 975 517">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 551 911 580">Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 613 898 642">NCT ID: NCT01041482</p> <p data-bbox="427 676 876 705">Other Study ID Numbers: Bay 43-9006</p> <p data-bbox="427 739 756 768">Phase: II</p> <p data-bbox="427 801 1155 831">Sponsor: Chinese Academy of Medical Sciences</p>
Completed	<p data-bbox="427 864 1246 896"><u>Efficacy and Safety of Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <p data-bbox="427 916 1374 976"><u>Official title:</u> An Open-label, Non-comparative, Treatment Protocol for the Use of BAY 43-9006 (Sorafenib) in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1010 975 1039">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1072 906 1102">Intervention: Drug: sorafenib</p> <p data-bbox="427 1135 898 1164">NCT ID: NCT00478114</p> <p data-bbox="427 1198 804 1227">Other Study ID Numbers: 12750</p> <p data-bbox="427 1261 764 1290">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1323 948 1352">Sponsor: Mahidol University</p>

Status	Studie
Terminated Has results	<p data-bbox="427 315 1390 405"><u>A Study to Assess Sorafenib Alone and in Combination With Low-Dose Interferon Following Unsuccessful Treatment With Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Cancer</u></p> <p data-bbox="427 427 1390 546"><u>Official title:</u> A Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter, Study Evaluating the Efficacy of Sorafenib Alone and Sorafenib in Combination With Low Dose Interferon Alpha-2a as Second-line Treatment of Sunitinib Failure in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 577 979 607">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 645 1342 703">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar®, BAY43-9006) Drug: Sorafenib (Nexavar®, BAY43-9006) + Interferon</p> <p data-bbox="427 734 895 763">NCT ID: NCT00678288</p> <p data-bbox="427 795 1134 824">Other Study ID Numbers: 12782, 2007-005083-28, CONCERT</p> <p data-bbox="427 855 751 884">Phase: II</p> <p data-bbox="427 916 799 945">Sponsor: Bayer</p>
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 992 1390 1050"><u>Evaluate Safety and Tolerability in Dose Escalation of Sorafenib in Advanced Renal Cell Cancer</u></p> <p data-bbox="427 1072 1382 1131"><u>Official title:</u> A Phase II Study of the Efficacy and Tolerability of the Dose Escalation of Sorafenib in Advanced Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 1162 932 1191">Condition: Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 1223 908 1252">Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 1283 895 1312">NCT ID: NCT01189370</p> <p data-bbox="427 1344 799 1373">Other Study ID Numbers: 11277</p> <p data-bbox="427 1404 751 1433">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1464 963 1494">Sponsor: University of Kansas</p>

Status	Studie
<p>Completed Has results</p>	<p><u>Phase III Study of Sorafenib in Patients With Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> <u>Official title:</u> A Multicenter Uncontrolled Study of Sorafenib in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT00586105</p> <p>Other Study ID Numbers: 11559</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Bayer</p>
<p>Completed Has results</p>	<p><u>Sorafenib Dose Escalation in Renal Cell Carcinoma</u> <u>Official title:</u> A Phase II, Multi-centre, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inpatient Dose Escalation of Sorafenib as First Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma.</p> <p>Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT00618982</p> <p>Other Study ID Numbers: 12913, 2007-004875-21</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Not yet recruiting	<p data-bbox="422 315 1334 376"><u>Evaluate the Efficacy of Sorafenib in Renal Cell Carcinoma Patients After a Radical Resection of the Metastases</u></p> <p data-bbox="422 398 1358 488"><u>Official title:</u> A Randomized, Open Label, Multicenter Phase 2 Study, to Evaluate the Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) After a Radical Resection of the Metastases</p> <p data-bbox="422 517 1091 546">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="422 580 903 609">Intervention: Drug: sorafenib</p> <p data-bbox="422 642 895 672">NCT ID: NCT01444807</p> <p data-bbox="422 705 780 734">Other Study ID Numbers: GP1</p> <p data-bbox="422 768 751 797">Phase: II</p> <p data-bbox="422 831 1361 860">Sponsor: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</p>
Completed Has results	<p data-bbox="422 898 1406 958"><u>BAY43-9006 (Sorafenib) Versus Interferon Alpha-2a in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="422 981 1358 1070"><u>Official title:</u> A Randomised, Open-label, Multi-centre Phase II Study of BAY43-9006 (Sorafenib) Versus Standard Treatment With Interferon Alpha-2a in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma.</p> <p data-bbox="422 1099 979 1128">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="422 1162 1182 1223">Intervention: Drug: Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006) Drug: Interferon</p> <p data-bbox="422 1256 895 1285">NCT ID: NCT00117637</p> <p data-bbox="422 1319 995 1348">Other Study ID Numbers: 11848, 2005-000544-86</p> <p data-bbox="422 1382 751 1411">Phase: II</p> <p data-bbox="422 1444 799 1473">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 946 342"><u>Sequential Study to Treat Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 365 1353 454"><u>Official title:</u> A Phase III Randomized Sequential Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Sunitinib Versus Sunitinib Followed by Sorafenib in the Treatment of First-Line Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 488 975 515">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 548 1299 575">Intervention: Drug: Sunitinib (Sutent), Drug: Sorafenib (Nexavar)</p> <p data-bbox="427 609 895 636">NCT ID: NCT00732914</p> <p data-bbox="427 672 1214 698">Other Study ID Numbers: 09072008-13772, EudraCT 2008-005011-18</p> <p data-bbox="427 732 762 759">Phase: III</p> <p data-bbox="427 795 903 822">Sponsor: Sponsor GmbH</p>
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 869 1362 925"><u>Dosing and Effectiveness Study of Sorafenib and RAD001 in the Treatment of Patients With Advanced Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 947 1347 1003"><u>Official title:</u> Phase I/II Trial of Sorafenib (Nexavar) and RAD001 (Everolimus) in the Treatment of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1037 895 1064">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 1097 1086 1124">Intervention: Drug: Sorafenib, Drug: RAD001</p> <p data-bbox="427 1158 895 1184">NCT ID: NCT00392821</p> <p data-bbox="427 1220 1070 1247">Other Study ID Numbers: SCRI GU 44, CRAD001C2480</p> <p data-bbox="427 1281 772 1308">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 1344 1086 1370">Sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>

Status	Studie
Unknown	<p data-bbox="427 315 1126 342"><u>MRI Study of BAY 43-9006 in Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 365 1406 423"><u>Official title:</u> Dynamic-Contrast Enhanced MRI Pharmacodynamic Study of BAY 43-9006 in Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 456 1091 483">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 517 1075 544">Intervention: Drug: placebo, Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 577 895 604">NCT ID: NCT00606866</p> <p data-bbox="427 638 823 665">Other Study ID Numbers: 12977A</p> <p data-bbox="427 698 762 725">Phase: III</p> <p data-bbox="427 759 975 786">Sponsor: University of Chicago</p>
Not yet recruiting	<p data-bbox="427 837 1302 891"><u>Study to Observe Safety and Efficacy of Nexavar in Treatment of Kidney Cancer (POWER-NEX)</u></p> <p data-bbox="427 913 1339 972"><u>Official title:</u> Prospective, Multicentric, Large Scale Observational Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Nexavar® in Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1005 983 1032">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1066 1182 1093">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p data-bbox="427 1126 895 1153">NCT ID: NCT01353794</p> <p data-bbox="427 1187 938 1214">Other Study ID Numbers: 15246, NX0913IN</p> <p data-bbox="427 1247 762 1274">Phase: IV</p> <p data-bbox="427 1308 799 1335">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="422 309 1300 369"><u>Pre-operative Administration of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Kidney Removal</u></p> <p data-bbox="422 392 1396 452"><u>Official title:</u> Pre-operative Administration of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Cytoreductive Nephrectomy</p> <p data-bbox="422 481 1181 515">Condition: Renal Cell Carcinoma Metastatic Disease</p> <p data-bbox="422 544 997 577">Intervention: Drug: Sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="422 607 893 640">NCT ID: NCT00480389</p> <p data-bbox="422 669 853 703">Other Study ID Numbers: 06-0655-C</p> <p data-bbox="422 732 758 766">Phase: II</p> <p data-bbox="422 795 1125 828">Sponsor: University Health Network, Toronto</p>
Completed Has results	<p data-bbox="422 862 1396 896"><u>Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer</u></p> <p data-bbox="422 913 1268 974"><u>Official title:</u> A Phase III Randomized Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="422 1003 981 1037">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="422 1066 1189 1126">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006), Drug: Placebo</p> <p data-bbox="422 1155 893 1189">NCT ID: NCT00073307</p> <p data-bbox="422 1218 805 1252">Other Study ID Numbers: 11213</p> <p data-bbox="422 1281 758 1314">Phase: III</p> <p data-bbox="422 1344 798 1377">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1342 371"><u>Study of Sorafenib and Palliative Radiotherapy in Kidney Cancer That Spreads to the Bone</u></p> <p data-bbox="427 394 1398 450">Official title: A Phase I/II Study of Sorafenib and Palliative Radiotherapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Symptomatic Bony Metastases</p> <p data-bbox="427 483 975 517">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 551 1145 607">Intervention: Drug: Sorafenib Radiation: external beam radiotherapy</p> <p data-bbox="427 640 895 674">NCT ID: NCT00609934</p> <p data-bbox="427 707 1150 741">Other Study ID Numbers: DDPDRO-004, UHN REB 07-0357-C</p> <p data-bbox="427 775 767 808">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 842 1126 875">Sponsor: University Health Network, Toronto</p>
Completed	<p data-bbox="427 898 1023 931"><u>BAY 43-9006 Phase II Study for Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 943 1318 999"><u>Official title:</u> Phase II Study of BAY 43-9006 in Japanese Patients With Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1032 983 1066">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1099 1182 1133">Intervention: Drug: Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006)</p> <p data-bbox="427 1167 895 1200">NCT ID: NCT00661375</p> <p data-bbox="427 1234 799 1267">Other Study ID Numbers: 11515</p> <p data-bbox="427 1301 751 1335">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1368 799 1402">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="427 315 1198 342"><u>Safety and Toxicity Study of Sorafenib in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 360 1315 421"><u>Official title:</u> A Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 456 979 483">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 519 908 546">Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 582 895 609">NCT ID: NCT00445042</p> <p data-bbox="427 645 1075 672">Other Study ID Numbers: Sorafenib-RCC-01, 03-0194-05</p> <p data-bbox="427 707 756 734">Phase: II</p> <p data-bbox="427 770 1075 797">Sponsor: The Methodist Hospital System</p>
Completed	<p data-bbox="427 837 1222 864"><u>Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 882 1355 943"><u>Official title:</u> Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar® For Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 978 979 1005">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1041 1086 1068">Intervention: Drug: RAD001, Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 1104 895 1131">NCT ID: NCT00448149</p> <p data-bbox="427 1167 1002 1193">Other Study ID Numbers: RCC-06-102, 1006-0152</p> <p data-bbox="427 1229 772 1256">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 1292 1075 1319">Sponsor: The Methodist Hospital System</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="422 315 1390 405"><u>An Open-Label, Non-Comparative, Phase III Study of the Raf-Kinase Inhibitor BAY 43-9006 as a Subsequent to First-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="422 427 1390 517"><u>Official title:</u> An Open Label, Non Comparative, Phase III Study of the Raf Kinase Inhibitor BAY 43-9006 as a Subsequent to First Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="422 551 979 577">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="422 611 1182 638">Intervention: Drug: Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006)</p> <p data-bbox="422 672 895 698">NCT ID: NCT00492986</p> <p data-bbox="422 732 995 759">Other Study ID Numbers: 11941, 2005-002524-34</p> <p data-bbox="422 792 762 819">Phase: III</p> <p data-bbox="422 853 799 880">Sponsor: Bayer</p>
Completed	<p data-bbox="422 927 1318 981"><u>Treatment Protocol for the Use of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="422 1003 1390 1057"><u>Official title:</u> Open Label, Non-Comparative Treatment Protocol for the Use of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="422 1090 979 1117">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="422 1151 1182 1178">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p data-bbox="422 1211 895 1238">NCT ID: NCT00111020</p> <p data-bbox="422 1272 799 1299">Other Study ID Numbers: 11868</p> <p data-bbox="422 1332 762 1359">Phase: III</p> <p data-bbox="422 1393 799 1420">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1390 371"><u>A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1)</u></p> <p data-bbox="427 394 1353 483"><u>Official title:</u> A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1)</p> <p data-bbox="427 517 1090 546">Condition: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 580 1206 609">Intervention: Drug: tivozanib (AV-951), Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 642 898 672">NCT ID: NCT01030783</p> <p data-bbox="427 705 906 734">Other Study ID Numbers: AV-951-09-301</p> <p data-bbox="427 768 762 797">Phase: III</p> <p data-bbox="427 831 1046 860">Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.</p>
Enrolling by invitation	<p data-bbox="427 898 1390 954"><u>An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)</u></p> <p data-bbox="427 976 1390 1066"><u>Official title:</u> An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib vs. Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)</p> <p data-bbox="427 1099 1090 1128">Condition: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1162 1102 1191">Intervention: Drug: Tivozanib, Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 1225 898 1254">NCT ID: NCT01076010</p> <p data-bbox="427 1288 1102 1317">Other Study ID Numbers: AV-951-09-902, 2009-015987-32</p> <p data-bbox="427 1350 762 1379">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1413 1046 1442">Sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.</p>

Status	Studie
Not yet recruiting	<p data-bbox="422 309 1342 369"><u>Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</u></p> <p data-bbox="422 389 1342 481"><u>Official title:</u> A Randomized Non-Comparative Multicenter Phase II Study of Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p data-bbox="422 510 1169 544">Condition: Locally Metastatic Malignant Neoplasm</p> <p data-bbox="422 577 1082 638">Intervention: Drug: Everolimus and sorafenib Drug: Sunitinib monotherapy</p> <p data-bbox="422 667 898 701">NCT ID: NCT01616186</p> <p data-bbox="422 730 930 763">Other Study ID Numbers: UCSF CC# 12521</p> <p data-bbox="422 792 754 826">Phase: II</p> <p data-bbox="422 855 927 889">Sponsor: Andrea Harzstark</p>
Terminated	<p data-bbox="422 920 1150 954"><u>Research Study for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="422 974 1377 1034"><u>Official title:</u> A Phase II Study of BAY 43-9006 Prior to and Following Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="422 1064 983 1097">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="422 1131 1185 1191">Intervention: Drug: Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006) Drug: Placebo</p> <p data-bbox="422 1220 898 1254">NCT ID: NCT00110344</p> <p data-bbox="422 1283 802 1317">Other Study ID Numbers: 11547</p> <p data-bbox="422 1346 754 1379">Phase: II</p> <p data-bbox="422 1408 802 1442">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="427 315 1401 371"><u>Study of Recombinant Interleukin 21 in Combination With Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 394 1369 483"><u>Official title:</u> A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Interleukin 21 (rIL-21) Administered Concomitantly With Sorafenib (Nexavar) in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 517 983 546">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 580 1002 636">Intervention: Drug: rIL-21 only Drug: rIL-21 + sorafenib</p> <p data-bbox="427 669 895 698">NCT ID: NCT00389285</p> <p data-bbox="427 732 815 761">Other Study ID Numbers: 494F01</p> <p data-bbox="427 795 772 824">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 857 895 887">Sponsor: ZymoGenetics</p>
Completed	<p data-bbox="427 925 1198 954"><u>Safety and Toxicity Study of Sorafenib in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 976 1315 1032"><u>Official title:</u> A Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma at Stanford University</p> <p data-bbox="427 1066 1034 1155">Condition: Carcinoma, Renal Cell Kidney Diseases Kidney (Renal Cell) Cancer</p> <p data-bbox="427 1189 906 1218">Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 1252 895 1281">NCT ID: NCT00854620</p> <p data-bbox="427 1314 1187 1344">Other Study ID Numbers: RENAL0009, 96919, SU-02272009-1898</p> <p data-bbox="427 1377 756 1406">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1440 948 1469">Sponsor: Stanford University</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="427 315 1294 342"><u>Study of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (MERITS)</u></p> <p data-bbox="427 365 1382 454"><u>Official title:</u> Multi-center, Middle East, Phase-II Study, Non-comparative, of the RAF-Kinase Inhibitor Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma to Evaluate The Efficacy and Tolerability of the Drug</p> <p data-bbox="427 488 1091 515">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 548 908 575">Intervention: Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 609 895 636">NCT ID: NCT00848640</p> <p data-bbox="427 672 802 698">Other Study ID Numbers: 12594</p> <p data-bbox="427 732 751 759">Phase: II</p> <p data-bbox="427 792 1193 819">Sponsor: Egyptian Foundation For Cancer Research</p>
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 869 1369 925"><u>Sunitinib or Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery</u></p> <p data-bbox="427 947 1283 1003"><u>Official title:</u> ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1037 895 1064">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 1097 995 1187">Intervention: Drug: sorafenib tosylate Drug: sunitinib malate Other: placebo</p> <p data-bbox="427 1220 895 1247">NCT ID: NCT00326898</p> <p data-bbox="427 1281 1374 1337">Other Study ID Numbers: CDR0000478976, ECOG-E2805, CALGB-E2805, SWOG-E2805, CAN-NCIC-E2805</p> <p data-bbox="427 1370 762 1397">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1431 1142 1458">Sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group</p>

Status	Studie
<p>Completed</p> <p>Has results</p>	<p><u>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Has Not Responded to Sunitinib or Bevacizumab</u></p> <p><u>Official title:</u> A Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) Refractory to SU11248 or Bevacizumab Therapy</p> <p>Condition: Kidney Cancer r</p> <p>Intervention: Drug: sorafenib tosylate</p> <p>NCT ID: NCT00866320</p> <p>Other Study ID Numbers: CASE11805, P30CA043703, CASE11805, 05-167</p> <p>Phase: II</p> <p>Sponsor: Case Comprehensive Cancer Center</p>
<p>Recruiting</p>	<p><u>Study of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p><u>Official title:</u> An Open-label, Randomized, Multi-center, Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma After Failure of Anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR Inhibitor) Therapies</p> <p>Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention: Drug: Dovitinib Drug: Sorafenib</p> <p>NCT ID: NCT01223027</p> <p>Other Study ID Numbers: CTKI258A2302, 2009-015459-25</p> <p>Phase: III</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1385 371"><u>Bevacizumab, Sorafenib, and Temozolomide in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 394 1385 483"><u>Official title:</u> The BeST Trial: A Randomized Phase II Study of VEGF, RAF Kinase, and mTOR Combination Targeted Therapy (CTT) With Bevacizumab, Sorafenib and Temozolomide in Advanced Renal Cell Carcinoma [BeST]</p> <p data-bbox="427 517 898 546">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 580 1002 669">Intervention: Biological: bevacizumab Drug: sorafenib tosylate Drug: temozolomide</p> <p data-bbox="427 703 898 732">NCT ID: NCT00378703</p> <p data-bbox="427 766 1090 795">Other Study ID Numbers: CDR0000499788, ECOG-E2804</p> <p data-bbox="427 828 754 857">Phase: II</p> <p data-bbox="427 891 1142 920">Sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group</p>
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 960 1401 1016"><u>Temozolomide Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib (INTORSECT)</u></p> <p data-bbox="427 1039 1369 1128"><u>Official title:</u> A Randomized Trial Of Temozolomide Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy</p> <p data-bbox="427 1162 975 1191">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1225 1233 1254">Intervention: Drug: Sorafenib, Drug: temozolomide (Torisel)</p> <p data-bbox="427 1288 898 1317">NCT ID: NCT00474786</p> <p data-bbox="427 1350 999 1379">Other Study ID Numbers: 3066K1-404, B1771003</p> <p data-bbox="427 1413 762 1442">Phase: III</p> <p data-bbox="427 1476 802 1505">Sponsor: Pfizer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1273 342"><u>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 360 1315 421"><u>Official title:</u> A Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 454 898 481">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 517 1129 607">Intervention: Drug: sorafenib tosylate Other: flow cytometry Other: laboratory biomarker analysis</p> <p data-bbox="427 640 898 667">NCT ID: NCT00496756</p> <p data-bbox="427 703 1155 730">Other Study ID Numbers: 081-06, P30CA036727, UNMC-08106</p> <p data-bbox="427 766 754 792">Phase: II</p> <p data-bbox="427 828 986 855">Sponsor: University of Nebraska</p>
Completed Has results	<p data-bbox="427 898 967 925"><u>Long-term Extension From RCC Phase II (11515)</u></p> <p data-bbox="427 943 1342 1003"><u>Official title:</u> Extension Study for BAY43-9006 in Japanese Patients With Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1037 983 1064">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1099 1182 1126">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p data-bbox="427 1162 898 1189">NCT ID: NCT00586495</p> <p data-bbox="427 1225 804 1252">Other Study ID Numbers: 12056</p> <p data-bbox="427 1288 754 1314">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1350 799 1377">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1294 342"><u>Sorafenib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 360 1366 421"><u>Official title:</u> A Phase I/II Trial of BAY 43-9006 in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cancer</p> <p data-bbox="427 456 898 483">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 519 995 580">Intervention: Drug: bevacizumab Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 616 898 642">NCT ID: NCT00126503</p> <p data-bbox="427 678 1362 739">Other Study ID Numbers: CDR0000434814, U01CA099177, P30CA068485, VICC-URO-0470, NCI-6555</p> <p data-bbox="427 775 770 801">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 837 1098 864">Sponsor: Vanderbilt-Ingram Cancer Center</p>
Completed	<p data-bbox="427 898 1299 925"><u>Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Has Spread to the Brain</u></p> <p data-bbox="427 943 1337 1003"><u>Official title:</u> A Phase 2 Study of Sorafenib (BAY 43-9006) in Metastatic Renal Cell Cancer to the Brain</p> <p data-bbox="427 1039 1106 1066">Condition: Kidney Cancer, Metastatic Cancer</p> <p data-bbox="427 1102 995 1128">Intervention: Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 1164 898 1191">NCT ID: NCT00301847</p> <p data-bbox="427 1227 1230 1254">Other Study ID Numbers: CDR0000462558, UCCRC-14227, NCI-7296</p> <p data-bbox="427 1290 754 1317">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1352 975 1379">Sponsor: University of Chicago</p>

Status	Studie
Terminated	<p data-bbox="427 315 1305 342"><u>Phase IV Randomization to On-Going Treatment to Evaluate Sustained Sorafenib</u></p> <p data-bbox="427 365 1366 454"><u>Official title:</u> A Randomized Discontinuation Trial to Determine the Clinical Benefit of Continuation of Sorafenib Following Disease Progression in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 488 979 515">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 548 1362 638">Intervention: Drug: Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006) with addition of gemcitabine or interferon Drug: Gemcitabine or Interferon (only)</p> <p data-bbox="427 672 895 698">NCT ID: NCT00352859</p> <p data-bbox="427 732 802 759">Other Study ID Numbers: 12178</p> <p data-bbox="427 792 762 819">Phase: IV</p> <p data-bbox="427 853 799 880">Sponsor: Bayer</p>
Completed	<p data-bbox="427 927 1394 981"><u>Clinical Trial on the Mixture of G, C and S in Treatment of Patients With RCC (SOGUG-02-06)</u></p> <p data-bbox="427 1003 1394 1093"><u>Official title:</u> Phase II Clinical Trial, Non-Randomized, Multicentre, on the Combination of Gemcitabine, Capecitabine and Sorafenib (Bay 43-9006) in Treatment of Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p data-bbox="427 1126 979 1153">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1187 1362 1214">Intervention: Drug: Gemcitabine, Capecitabine and Sorafenib (6 cycles)</p> <p data-bbox="427 1247 895 1274">NCT ID: NCT00496301</p> <p data-bbox="427 1308 900 1335">Other Study ID Numbers: SOGUG-02-06</p> <p data-bbox="427 1368 756 1395">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1429 1177 1456">Sponsor: Spanish Oncology Genito-Urinary Group</p>

Status	Studie
Unknown	<p data-bbox="427 315 1366 371"><u>Sorafenib in Treating Patients at Risk of Relapse After Undergoing Surgery to Remove Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 394 1401 483"><u>Official title:</u> SORCE: A Phase III Randomised Double-Blind Study Comparing Sorafenib With Placebo in Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse</p> <p data-bbox="427 517 898 546">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 580 1038 636">Intervention: Drug: sorafenib tosylate Procedure: adjuvant therapy</p> <p data-bbox="427 669 898 698">NCT ID: NCT00492258</p> <p data-bbox="427 732 1339 788">Other Study ID Numbers: CDR0000553251, MRC-RE05-SORCE, EUDRACT ID 2006-006079-19, EU-20734, ISRCTN38934710</p> <p data-bbox="427 822 762 851">Phase: III</p> <p data-bbox="427 884 1019 913">Sponsor: Medical Research Council</p>
Recruiting	<p data-bbox="427 960 1219 990"><u>Velcade and Sorafenib in Unresected or Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p data-bbox="427 1012 1394 1068"><u>Official title:</u> Velcade (Bortezomib) and Sorafenib in Unresected or Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1102 1093 1131">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1164 1007 1193">Intervention: Drug: velcade, sorabenib</p> <p data-bbox="427 1227 898 1256">NCT ID: NCT01100242</p> <p data-bbox="427 1290 858 1319">Other Study ID Numbers: INST 0812</p> <p data-bbox="427 1352 756 1382">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1415 1114 1444">Sponsor: New Mexico Cancer Care Alliance</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1254 342"><u>AMG 386, 20060159 Phase 2, RCC 1st Line in Combination With Sorafenib</u></p> <p data-bbox="427 365 1401 454"><u>Official title:</u> A Randomized, Double Blinded, Multi-Center Phase 2 Study to Estimate the Efficacy and Evaluate the Safety and Tolerability of Sorafenib in Combination With AMG 386 or Placebo In Subjects With Metastatic Clear Cell Carcinoma of the Kidney</p> <p data-bbox="427 488 1090 515">Condition: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 548 1102 575">Intervention: Drug: AMG 386, Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 609 895 636">NCT ID: NCT00467025</p> <p data-bbox="427 672 842 698">Other Study ID Numbers: 20060159</p> <p data-bbox="427 732 754 759">Phase: II</p> <p data-bbox="427 792 815 819">Sponsor: Amgen</p>
Suspended	<p data-bbox="427 866 1353 925"><u>Sorafenib Tosylate and Hypoxia-Activated Prodrug TH-302 in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer or Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery</u></p> <p data-bbox="427 947 1401 1037"><u>Official title:</u> Study of Sorafenib + TH-302: Phase I in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) and Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Phase II in 1st Line Advanced HCC</p> <p data-bbox="427 1070 1050 1097">Condition: Kidney Cancer, Liver Cancer</p> <p data-bbox="427 1131 1182 1252">Intervention: Drug: hypoxia-activated prodrug TH-302 Drug: sorafenib tosylate Genetic: protein analysis Other: laboratory biomarker analysis</p> <p data-bbox="427 1285 895 1312">NCT ID: NCT01497444</p> <p data-bbox="427 1346 1110 1373">Other Study ID Numbers: CDR0000720022, NCCTG-N1153</p> <p data-bbox="427 1406 770 1433">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 1467 1158 1494">Sponsor: North Central Cancer Treatment Group</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="427 315 1262 371"><u>Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer</u></p> <p data-bbox="427 394 1358 510">Official title: Phase II Study of the Raf Kinase and Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib (IND# 69896) in Children and Young Adults With Relapsed/Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Hepatocellular Carcinoma, and Papillary Thyroid Carcinoma</p> <p data-bbox="427 546 983 663">Condition: Head and Neck Cancer Kidney Cancer Liver Cancer Sarcoma</p> <p data-bbox="427 698 1209 913">Intervention: Drug: sorafenib tosylate Genetic: gene expression analysis Genetic: mutation analysis Genetic: polymerase chain reaction Other: enzyme-linked immunosorbent assay Other: laboratory biomarker analysis Other: pharmacological study</p> <p data-bbox="427 949 895 972">NCT ID: NCT01502410</p> <p data-bbox="427 1008 1129 1030">Other Study ID Numbers: CDR0000721611, COG-ADVL1121</p> <p data-bbox="427 1066 751 1088">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1124 1031 1146">Sponsor: Children's Oncology Group</p>
Unknown	<p data-bbox="427 1205 1374 1261"><u>Sorafenib and Interferon Alfa in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 1283 1385 1339">Official title: A Phase 2 Study Of BAY 43-9006 In Combination With Interferon Alfa-2b In Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 1375 895 1397">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 1433 1155 1489">Intervention: Biological: recombinant interferon alfa Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 1525 895 1547">NCT ID: NCT00098618</p> <p data-bbox="427 1583 1294 1606">Other Study ID Numbers: CDR0000398171, DUMC-6258-04-9R0, NCI-6553</p> <p data-bbox="427 1641 751 1664">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1700 970 1722">Sponsor: Duke Cancer Institute</p>

Status	Studie
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 315 1382 371"><u>Sorafenib, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Unresectable and/or Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 394 1366 450"><u>Official title:</u> A Phase I/II Trial of BAY 43-9006 Plus Gemcitabine and Capecitabine in the Treatment of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 483 895 517">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 551 1091 640">Intervention: Drug: capecitabine Drug: gemcitabine hydrochloride Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 674 895 707">NCT ID: NCT00121251</p> <p data-bbox="427 741 1299 797">Other Study ID Numbers: CDR0000434851, AECM-0501007709, NYWCCC-0501007709, NCI-6981</p> <p data-bbox="427 831 767 864">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 898 1214 931">Sponsor: Weill Medical College of Cornell University</p>
Active, not recruiting	<p data-bbox="427 960 1398 1016"><u>S0412, Sorafenib and Interferon Alfa in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u></p> <p data-bbox="427 1039 1382 1128"><u>Official title:</u> A Phase II Study of the RAF-Kinase Inhibitor BAY 43-9006 (NSC 724772, IND 69,896) in Combination With Interferon-α2B in Patients With Advanced Renal Cancer</p> <p data-bbox="427 1162 895 1196">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="427 1229 1155 1285">Intervention: Biological: recombinant interferon alfa Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 1319 895 1352">NCT ID: NCT00101114</p> <p data-bbox="427 1386 1091 1420">Other Study ID Numbers: CDR0000405893, SWOG-S0412</p> <p data-bbox="427 1453 751 1487">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1520 1031 1554">Sponsor: Southwest Oncology Group</p>

Status	Studie
Active, not recruiting Has results	<p data-bbox="427 315 1310 342"><u>Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer</u></p> <p data-bbox="427 360 1370 421"><u>Official title:</u> Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial</p> <p data-bbox="427 456 940 483">Condition: Kidney Neoplasms</p> <p data-bbox="427 519 1046 580">Intervention: Drug: Axitinib (AG-013736) Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 616 895 642">NCT ID: NCT00678392</p> <p data-bbox="427 678 1010 705">Other Study ID Numbers: A4061032, AXIS TRIAL</p> <p data-bbox="427 741 762 768">Phase: III</p> <p data-bbox="427 804 799 831">Sponsor: Pfizer</p>
Terminated Has results	<p data-bbox="427 869 1321 929"><u>Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) and Sorafenib in Patients With Metastatic, Recurrent, or Unresectable Renal Cell Cancer (RCC)</u></p> <p data-bbox="427 947 1374 1032"><u>Official title:</u> Phase I/II Trial Evaluating Toxicity and Efficacy of Adding Stereotactic Body Radiotherapy to Sorafenib in Patients With Metastatic, Recurrent, or Unresectable Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 1068 975 1095">Condition: Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 1131 1142 1158">Intervention: Radiation: Stereotactic body radiation</p> <p data-bbox="427 1193 895 1220">NCT ID: NCT00672178</p> <p data-bbox="427 1256 879 1283">Other Study ID Numbers: Pro00001398</p> <p data-bbox="427 1319 772 1346">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 1382 911 1408">Sponsor: Duke University</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="427 309 1222 338"><u>Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</u></p> <p data-bbox="427 360 1366 389"><u>Official title:</u> Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 423 940 452">Condition: Kidney Neoplasms</p> <p data-bbox="427 486 1046 546">Intervention: Drug: Axitinib (AG-013736) Drug: Sorafenib</p> <p data-bbox="427 580 895 609">NCT ID: NCT00920816</p> <p data-bbox="427 642 847 672">Other Study ID Numbers: A4061051</p> <p data-bbox="427 705 762 734">Phase: III</p> <p data-bbox="427 768 799 797">Sponsor: Pfizer</p>
Completed	<p data-bbox="427 831 1326 891"><u>Study of Nexavar (Sorafenib, BAY 43-9006) in Patients With Advanced Refractory Cancer</u></p> <p data-bbox="427 913 1326 974"><u>Official title:</u> Randomized Discontinuation Study of BAY 43-9006 in Patients With Advanced Refractory Cancer.</p> <p data-bbox="427 1008 979 1037">Condition: Carcinoma, Renal Cell</p> <p data-bbox="427 1070 1182 1131">Intervention: Drug: Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Drug: Placebo</p> <p data-bbox="427 1164 895 1193">NCT ID: NCT00079612</p> <p data-bbox="427 1227 815 1256">Other Study ID Numbers: 100391</p> <p data-bbox="427 1290 756 1319">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1352 799 1382">Sponsor: Bayer</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="427 315 1385 405"><u>Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Cancer That Does Not Respond to Treatment With Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate</u></p> <p data-bbox="427 427 1369 483"><u>Official title:</u> A Phase I/II Study of the HDAC Inhibitor LBH-589 in Combination With the mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001) in Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="427 517 1091 640">Condition: Clear Cell Renal Cell Carcinoma Recurrent Renal Cell Cancer Stage III Renal Cell Cancer Stage IV Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="427 674 1238 913">Intervention: Drug: panobinostat Drug: everolimus Other: laboratory biomarker analysis Other: pharmacological study Other: liquid chromatography Other: mass spectrometry Other: enzyme-linked immunosorbent assay Other: immunohistochemistry staining method</p> <p data-bbox="427 947 898 976">NCT ID: NCT01582009</p> <p data-bbox="427 1010 1098 1039">Other Study ID Numbers: RPCI I 146308, NCI-2009-01599</p> <p data-bbox="427 1072 772 1102">Phase: I/II</p> <p data-bbox="427 1135 1058 1164">Sponsor: Roswell Park Cancer Institute</p>
Completed	<p data-bbox="427 1205 1377 1234"><u>Sorafenib in Treating Patients With Advanced or Metastatic Cancer of the Urinary Tract</u></p> <p data-bbox="427 1256 1353 1312"><u>Official title:</u> A Phase II Study of BAY 43-9006 in Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (Transitional Cell Cancer of the Bladder, Ureter and Renal Pelvis)</p> <p data-bbox="427 1346 1334 1402">Condition: Bladder Cancer Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter</p> <p data-bbox="427 1435 995 1464">Intervention: Drug: sorafenib tosylate</p> <p data-bbox="427 1498 898 1527">NCT ID: NCT00112671</p> <p data-bbox="427 1561 1230 1590">Other Study ID Numbers: CDR0000429647, PMH-PHL-036, NCI-7062</p> <p data-bbox="427 1624 756 1653">Phase: II</p> <p data-bbox="427 1686 1129 1715">Sponsor: University Health Network, Toronto</p>

Status	Studie
Completed	<p data-bbox="424 315 1378 405"><u>Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib (RECORD-1)</u></p> <p data-bbox="424 427 1402 546"><u>Official title:</u> A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor</p> <p data-bbox="424 577 1091 607">Condition: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p data-bbox="424 638 927 667">Intervention: Drug: Everolimus</p> <p data-bbox="424 698 895 728">NCT ID: NCT00410124</p> <p data-bbox="424 759 1110 788">Other Study ID Numbers: CRAD001C2240, 2006-002070-21</p> <p data-bbox="424 819 762 848">Phase: III</p> <p data-bbox="424 880 1010 909">Sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>
Completed	<p data-bbox="424 954 1161 983"><u>Ph II Study of Perifosine for Patients With Carcinoma of the Kidney</u></p> <p data-bbox="424 1005 1374 1064"><u>Official title:</u> Phase II Study of Perifosine for Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Who Have Progressed on a VEGF Receptor Inhibitor</p> <p data-bbox="424 1095 895 1124">Condition: Kidney Cancer</p> <p data-bbox="424 1155 911 1184">Intervention: Drug: Perifosine</p> <p data-bbox="424 1216 895 1245">NCT ID: NCT00498966</p> <p data-bbox="424 1276 887 1305">Other Study ID Numbers: Perifosine 231</p> <p data-bbox="424 1337 751 1366">Phase: II</p> <p data-bbox="424 1397 1106 1426">Sponsor: Keryx / AOI Pharmaceuticals, Inc.</p>

Status	Studie
Recruiting	<p data-bbox="424 309 735 338"><u>Temsirolimus-RCC-imaging</u></p> <p data-bbox="424 360 1401 421"><u>Official title:</u> Evaluation of the Activity of Temsirolimus With FDG-PET and FLT-PET in Patients With Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="424 454 932 483">Condition: Renal Cell Cancer</p> <p data-bbox="424 517 954 546">Intervention: Drug: Temsirolimus</p> <p data-bbox="424 580 895 609">NCT ID: NCT01246817</p> <p data-bbox="424 642 970 672">Other Study ID Numbers: UMCNONCO200903</p> <p data-bbox="424 705 751 734">Phase: II</p> <p data-bbox="424 768 954 797">Sponsor: Radboud University</p>

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	04.08.2012
Suchstrategie	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar
Treffer	Nicht zutreffend: Studienregister nicht verfügbar

In der Datenbank *clinicalstudyresults.org* konnten keine Studien identifiziert werden, da das Studienregister bei wiederholten Zugriffsversuchen (zuletzt 04.08.2012) nicht verfügbar war; die Website konnte nicht aufgerufen werden.

Als Alternative wurde eine Suche EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) durchgeführt.

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.08.2012
Suchstrategie	Advanced Search: „Sorafenib OR Nexavar OR BAY43-9006 AND Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer“; Phase Two, Phase Three, Phase Four [Trial Phase]
Treffer	4

In der Datenbank *EU Clinical Trials Register* konnten 4 Studien identifiziert werden (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-95: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib im *EU Clinical Trials Register*

Status	EudraCT Nummer	Titel / Indikation (medical condition oder term) / Sponsor / Sponsor Protokollnummer	Startdatum
Ongoing	2008-006914-62	A Phase III, multi-center, placebo-controlled trial of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with relapsed or refractory advanced predominantly non squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after 2 or 3 previous treatment regimens Indikation: Non-small cell lung carcinoma in patients with predominantly non-squamous cell carcinoma histology Sponsor: Bayer HealthCare AG Sponsor Protokollnummer: BAY 43-9006 / 13266	23.04.2009
Ongoing	2005-005245-19	A Randomized Controlled Trial Comparing Safety and Efficacy of Carboplatin and Paclitaxel plus or minus Sorafenib (BAY 43-9006) in chemo-naïve patients with Stage IIIB (with effusion) - IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Indikation: Non Small Cell Lung Cancer Sponsor: Bayer Pharmaceuticals Corporations Sponsor Protokollnummer: BAY 43-9006 / 11961s	02.05.2006
Ongoing	2005-002524-34	An Open Label, Non Comparative, Phase III Study of the Raf Kinase Inhibitor BAY 43-9006 as a Subsequent to First Line Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Indikation: Advanced Renal Cell Carcinoma Sponsor: BAYER Healthcare AG Sponsor Protokollnummer: 011941	01.02.2006
Ongoing	2005-005770-72	Rapsody – randomized, prospective trial of two schedules of sorafenib 800 mg daily and interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma mRCC a goirc phase II study Indikation: Patients with histologically- or cytologically-confirmed, metastatic, clear cell renal cell cancer RCC Sponsor: Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Sponsor Protokollnummer: 0681	13.01.2006

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.08.2012
Suchstrategie	(Renal carcinoma OR renal cancer OR kidney carcinoma OR kidney cancer OR renal cell carcinoma OR renal cell cancer) [Title] AND (Sorafenib OR Nexavar OR BAY43-9006) [Intervention] AND all [Recruitment status]
Treffer	104

In der Datenbank *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* konnten bei 104 Treffern 88 Studien (ohne Duplikate) Studien identifiziert werden (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-96: Abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien aus der Studienregistersuche zu Sorafenib im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Rekrutierungsstatus	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Not yet recruiting	NCT01616186	<u>Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Locally Metastatic Malignant Neoplasm Intervention(s): Everolimus and Sorafenib; Sunitinib monotherapy Secondary ID(s): UCSF CC# 12521 Primary sponsor: Andrea Harzstark	04.06.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-006009-85-NL	<u>Prediction of response to kinase inhibitors based on protein phosphorylation profiles in tumor tissue from advanced renal cell cancer patients</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced solid tumors Intervention(s): sunitinib, sorafenib, everolimus, pazopanib, axitinib Secondary ID(s): none Primary sponsor: VU University medical center	09.05.2012

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	ChiCTR-ONRC-12002088	<p><u>Phase II escalation study of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma who progressed after routine dosage of sorafenib</u></p> <p><u>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma</u></p> <p>Intervention(s): 1:sorafenib 600 mg p.o bid;2:sunitinib 50 mg p.o qd;3:Everolimus 10 mg p.o qd;4:surveillance;</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Fudan University Shanghai Cancer Center</p>	07.04.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-003429-95-ES	<p><u>Treatment for renal cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: non resectable and/or metastatic renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib, capecetabine, gemcitabine</p> <p>Secondary ID(s): SOGUG-02-06</p> <p>Primary sponsor: SOGUG, Grupo español para el estudio del cancer genitourinario</p>	29.03.2012
Recruiting	NCT01557127	<p><u>Nexavar Dosing in Renal Cancer Patients in "Real-life" Setting</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 16268</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	16.03.2012
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2011-005939-78-DE	<p><u>A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001 (everolimus) and Tyrosinekinase inhibitors (TKI) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study) - BERAT</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell carcinoma (mRCC)</p> <p>Intervention(s): bevacizumab, interferon alpha, everolimus, sorafenib, pazopanib, sunitinib</p> <p>Secondary ID(s): C-II-008</p> <p>Primary sponsor: CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV</p>	01.03.2012

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Not yet recruiting	NCT01508364	<p><u>Nexavar® as First Targeted Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY 43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 16091</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	03.01.2012
Recruiting	NCT01497444	<p><u>Sorafenib Tosylate and Hypoxia-Activated Prodrug TH-302 in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer or Liver Cancer That Cannot Be Removed By Surgery</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Liver Cancer</p> <p>Intervention(s): hypoxia-activated prodrug TH-302, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000720022, NCCTG-N1153</p> <p>Primary sponsor: North Central Cancer Treatment Group</p>	20.12.2011
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2011-004396-36-DE</p> <p>Und</p> <p>NCT01613846</p>	<p><u>Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Pazopanib+Sorafenib, Drug: Sorafenib+Pazopanib</p> <p>Secondary ID(s): 16037 / AN 33/11, 2011-004396-36</p> <p>Primary sponsor: Technische Universität München</p>	14.12.2011
Not yet recruiting	NCT01444807	<p><u>Evaluate the Efficacy of Sorafenib in Renal Cell Carcinoma Patients After a Radical Resection of the Metastases</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): GP1</p> <p>Primary sponsor: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</p>	08.09.2011

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT01412671	<u>Nexavar Post-marketing Surveillance for RCC in Japan: Early Access Program</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Secondary ID(s): 15037, NEXAVAR-RCC-01 Primary sponsor: Bayer	07.08.2011
Completed	NCT01411423	<u>Nexavar Post-marketing Surveillance for Renal Cell Carcinoma in Japan</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Secondary ID(s): 15038, NEXAVAR-RCC-02 Primary sponsor: Bayer	05.08.2011
Active, not recruiting	NCT01381614	<u>Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (IHCIS)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Targeted agents indicated in management of advanced/metastatic RCC (sunitinib, sorafenib, bevacizumab, and pazopanib) Secondary ID(s): 114867 Primary sponsor: GlaxoSmithKline	23.06.2011
Active, not recruiting	NCT01381601	<u>Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (Pharmetrics)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Targeted agents indicated in management of advanced/metastatic RCC (sunitinib, sorafenib, bevacizumab, and pazopanib) Secondary ID(s): 114866	23.06.2011

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Not yet recruiting	NCT01353794	<p><u>Study to Observe Safety and Efficacy of Nexavar in Treatment of Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 15246, NX0913IN</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	13.05.2011
Recruiting	KCT0000101	<p><u>Phase III study on the efficacy and safety of CreaVax-RCC Inj. (Autologous Mature Dendritic Cells) versus Sorafenib tosylate in patients with metastatic renal cell carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Malignant neoplasm of kidney, except renal pelvis</p> <p>Intervention(s): Biological/Vaccine : 1. CreaVax-RCC Inj., Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: JW Creagene</p>	02.03.2011
Recruiting	JPRN-UMIN000005090	<p><u>First line Therapy by Sorafenib for Lung Metastases Patients in Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Kobe University Graduate school of Medicine</p>	17.02.2011

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT01223027 Und EUCTR2009-015459-25-CZ, EUCTR2009-015459-25-ES, EUCTR2009-015459-25-SK, EUCTR2009-015459-25-IT, EUCTR2009-015459-25-GR, EUCTR2009-015459-25-NO, EUCTR2009-015459-25-NL, EUCTR2009-015459-25-SE, EUCTR2009-015459-25-DE, EUCTR2009-015459-25-HU, EUCTR2009-015459-25-AT, EUCTR2009-015459-25-BE, EUCTR2009-015459-25-GB	<p><u>An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Dovitinib, Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 2009-015459-25, CTKI258A2302</p> <p>Primary sponsor: Novartis Pharmaceuticals</p>	30.09.2010
Recruiting	JPRN-UMIN00004067	<p><u>Phase II Clinical Study of Interferon+Sorafenib Combination Therapy in Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): interferon-alpha, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Hokuriku Advanced Renal cell carcinoma Study Group</p>	01.09.2010

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT01189370	<u>Evaluate Safety and Tolerability in Dose Escalation of Sorafenib in Advanced Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Cancer Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): 11277 Primary sponsor: University of Kansas	25.08.2010
Recruiting	NCT01195649	<u>Advanced Renal Cell Carcinoma. With Failure or Unsuitable on Prior Interferon-alpha or Interleukin-2 Based Therapy</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Secondary ID(s): 15242, NX1010TW Primary sponsor: Bayer	12.08.2010
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2010-018585-23-BG	<u>AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) - Specific for Bulgaria only</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: metastatic renal cell cancer Intervention(s): axitinib, sorafenib Secondary ID(s): A4061051 Primary sponsor: Pfizer Inc	02.08.2010
Recruiting	EUCTR2010-019726-14-IT Und NCT01342627	<u>Sorafenib in Elderly Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): 2010-019726-14 Primary sponsor: Centro di Riferimento Oncologico - Aviano	27.04.2010

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
No longer recruiting	JPRN-UMIN000003040 Und NCT01481870	<u>Randomized comparison of Sequential therapies with Sunitinib and Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell cancer Intervention(s): sunitinib administration, washout period, sorafenib administration; sorafenib administration, washout period, sunitinib administration Secondary ID(s): CT01481870 Primary sponsor: Yamagata University Faculty of Medicine	15.01.2010
Recruiting	NCT01030783 Und CTRI/2010/091/000026	<u>A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Sorafenib, tivozanib (AV-951) Secondary ID(s): AV-951-09-301 Primary sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.	09.12.2009
Recruiting	EUCTR2009-015987-32-FR Und NCT01076010, EUCTR2009-015987-32-IT, EUCTR2009-015987-32-HU, EUCTR2009-015987-32-BG, EUCTR2009-015987-32-GB, EUCTR2009-015987-32-PL, CTRI/2010/091/000025	<u>An Extension Treatment Protocol for Subjects who have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib vs. Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Sorafenib, tivozanib (AV-951) Secondary ID(s): AV-951-09-902 Primary sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.	05.11.2009

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT01005797	<p><u>Study of Panobinostat in Combination With Sorafenib in Kidney or Lung Cancers</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cancer</p> <p>Intervention(s): Panobinostat (LBH589), Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 101273, CLBH589BUS16T</p> <p>Primary sponsor: Medical University of South Carolina</p>	30.10.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	<p>EUCTR2009-013219-37-HU</p> <p>Und</p> <p>NCT01369433, EUCTR2009-013219-37-FR, EUCTR2009-013219-37-IT, EUCTR2009-013219-37-GB, EUCTR2009-013219-37-BG, EUCTR2009-013219-37-PL</p>	<p><u>A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): tivozanib, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): AV-951-09-301</p> <p>Primary sponsor: AVEO Pharmaceuticals, Inc.</p>	13.10.2009
Recruiting	JPRN-UMIN000002466	<p><u>Multi-Center Phase II Clinical Trial on Efficacy and Safety of Interferon Alfa-n1 + Sorafenib Combination Therapy in Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cell carcinoma</p> <p>Intervention(s): Interferon Alfa-n1 monotherapy will be performed for 2 weeks; Interferon Alfa-n1+ sorafenib combination therapy will be performed after it has been confirmed that there are no problems</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRCCG)</p>	09.09.2009

Rekrutierungsstatus	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT00920816 und CTRI/2010/091/000619	<u>Axitinib (AG-013736) For the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Neoplasms Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib Secondary ID(s): A4061051 Primary sponsor: Pfizer	11.06.2009
Recruiting	JPRN-UMIN000001995	<u>Randomized Parallel Group Phase II Clinical Study of Sorafenib/Interferon Combination Therapy and Sunitinib Monotherapy for Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cell carcinoma Intervention(s): Four-week subcutaneous administration of Sumiferon 6 million units three times a week is followed by oral administration of sorafenib 400 mg bid. The combination therapy with Sumiferon and sorafenib is continued until the disease status is assessed as PD. Four-week oral administration of sunitinib 50 mg qd is followed by 2-week drug withdrawal: this 6-week course is repeated until the disease status is PD. Secondary ID(s): none Primary sponsor: Osaka Urological Oncology Research Group	21.05.2009

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	JPRN-UMIN000001994	<p><u>Phase II Randomized Comparative Study of Sequential Alternating Therapy with Interferon and Molecular-Targeted Drug for Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Sumiferon 6 million units will be subcutaneously administered three times a week, and treatment will be continued. Judgment for treatment efficacy will be made at least after 12-week treatment. At the time when PD is shown by judgment for treatment efficacy, subjects will be transferred to the secondary treatment. As the secondary treatment, Nexavar 400 mg will be orally administered twice daily every day until PD is shown. SUTENT 50 mg will be orally administered once daily for 4 weeks and then treatment will be withdrawn for 2 weeks. A total of 6 weeks is 1 course, and subjects will be transferred to the secondary treatment at the time when PD is shown. As the secondary treatment, Nexavar 400 mg will be orally administered twice daily every day until PD is shown</p> <p>Secondary ID(s): none</p> <p>Primary sponsor: Osaka Urological Oncology Research Group</p>	21.05.2009
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-004822-97-GB	<p><u>A Phase I/ II Trial to Evaluate the Combination of Infliximab and Sorafenib in the Treatment of Renal Cell Carcinoma - Combination Infliximab and Sorafenib in RCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)</p> <p>Intervention(s): Remicade, nexavar</p> <p>Secondary ID(s):</p> <p>Primary sponsor: The Royal Marsden NHSF Trust</p>	08.05.2009

Rekrutierungsstatus	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT00895674	<p><u>Patient Characteristics in Advanced Renal Cell Carcinoma and Daily Practice Treatment With Nexavar</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell, Carcinoma, Renal Cell (Advanced)</p> <p>Intervention(s): Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 12649, 12650, 12730, 12731, 12755, 12806, 12807, 12808, 12943, 12944, 13049, 13068, 13094, 13095, 13121, 13167, 13209, 13210, 13211, 13274, 13277, 13601, 14178, 14242, 14686, NX0601, PREDICT</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	06.05.2009
Completed	NCT00866320	<p><u>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Has Not Responded to Sunitinib or Bevacizumab</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 05-167, CASE11805, P30CA043703</p> <p>Primary sponsor: Case Comprehensive Cancer Center</p>	19.03.2009
Completed	NCT00854620	<p><u>Safety and Toxicity Study of Sorafenib in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell, Kidney (Renal Cell) Cancer, Kidney Diseases</p> <p>Intervention(s): Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 96919, RENAL0009, SU-02272009-1898</p> <p>Primary sponsor: Stanford University</p>	27.02.2009

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT00848640	<p><u>Study of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 12594</p> <p>Primary sponsor: Egyptian Foundation For Cancer Research</p>	19.02.2009
Recruiting	ACTRN12609000048280	<p><u>A phase III study comparing Sorafenib with placebo in patients who have had kidney cancer removed (SORCE)</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib, placebo</p> <p>Secondary ID(s): Nil</p> <p>Primary sponsor: Medical Research Council</p>	21.01.2009
Completed	NCT00771147	<p><u>A Trial to Evaluate the Characteristics of Patients Treated for Advanced Renal Cell Carcinoma With Nexavar ®</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell, Carcinoma, Renal Cell (Advanced)</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 13102, NX0710BE</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	09.10.2008
Active, not recruiting	<p>NCT00732914</p> <p>Und</p> <p>EUCTR2008-005011-18-NL, EUCTR2008-005011-18-DE, EUCTR2008-005011-18-AT, DRKS00003884</p>	<p><u>A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced / metastatic renal cell carcinoma - RCC Sequential Study</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar), Sunitinib (Sutent)</p> <p>Secondary ID(s): 09072008-13772, EudraCT 2008-005011-18</p> <p>Primary sponsor: Sponsor GmbH</p>	11.08.2008

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT00727532	<p><u>Sorafenib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): BAYER-NU-07U1, NU 07U1, NU-07U1, NU-IRB-STU00003123, P30CA060553</p> <p>Primary sponsor: Northwestern University</p>	01.08.2008
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2008-002667-13-DE	<p><u>A single-center controlled pilot study to investigate pre- and perioperative therapy with Sorafenib (Nexavar®) in patients who are candidates for a curative surgery of renal cell cancer (PREST = preoperative Sorafenib Therapy in RCC) - PREST</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: non metastatic renal tumors (RCC)</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): PREST</p> <p>Primary sponsor: University Clinic of Heidelberg</p>	09.07.2008
Active, not recruiting	NCT00678392 und CTRI/2009/091/000565	<p><u>Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Neoplasms</p> <p>Intervention(s): Drug: Axitinib (AG-013736); Drug: Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): A4061032; AXIS TRIAL (AXIS)</p> <p>Primary sponsor: Pfizer</p>	12.05.2008
Completed	NCT00661375	<p><u>BAY 43-9006 Phase II Study for Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 11515</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	04.04.2008

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	NCT00635791	<p><u>Phase I Study of Vorinostat and Sorafenib in Advanced Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Solid Tumors</p> <p>Intervention(s): Vorinostat and sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 07-0537</p> <p>Primary sponsor: University of Colorado, Denver</p>	07.03.2008
Not recruiting	EUCTR2007-002132-29-GB	<p><u>A Phase II Trial of Sorafenib (a tyrosine kinase inhibitor) given orally twice daily in renal cancer patients with vHL syndrome - Oral Sorafenib in renal cancer patients with vHL syndrome</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cancer patients with vHL syndrome</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): ORH/PID/5336</p> <p>Primary sponsor: Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust</p>	25.02.2008
Terminated	NCT00622479	<p><u>Mechanistic Evaluation on Sorafenib Induced Hypophosphatemia</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 12345</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	13.02.2008
Active, not recruiting	NCT00606866	<p><u>MRI Study of BAY 43-9006 in Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): Sorafenib, placebo</p> <p>Secondary ID(s): 12977A</p> <p>Primary sponsor: University of Chicago</p>	31.01.2008

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00609934	<p><u>Study of Sorafenib and Palliative Radiotherapy in Kidney Cancer That Spreads to the Bone</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib, external beam radiotherapy</p> <p>Secondary ID(s): DDPDRO-004, UHN REB 07-0357-C</p> <p>Primary sponsor: University Health Network, Toronto</p>	24.01.2008
Recruiting	NCT00589550	<p><u>PEG-Interferon Alfa-2b and Sorafenib in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): PEG-interferon alfa-2b, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000581060, OSU-06113, OSU-2007C0088</p> <p>Primary sponsor: Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute</p>	05.01.2008
Not recruiting	<p>EUCTR2007-005083-28-ES</p> <p>Und</p> <p>NCT00678288, EUCTR2007-005083-28-AT, EUCTR2007-005083-28-GB, EUCTR2007-005083-28-FR, EUCTR2007-005083-28-IT, EUCTR2007-005083-28-IE, EUCTR2007-005083-28-PL</p>	<p><u>A Phase II, Randomized, Open-label, MultiCenter, Study Evaluating the Efficacy of Sorafenib Alone and Sorafenib in Combination with Low Dose Interferon Alpha-2a as Second-line Treatment of Sunitinib Failure in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) - CONCERT</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cell cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib, interferon alpha</p> <p>Secondary ID(s): 2007-005083-28-ES, BAY 43-9006 / 12782</p> <p>Primary sponsor: Bayer Healthcare AG</p>	28.12.2007
Completed	NCT00586105	<p><u>Phase III Study of Sorafenib in Patients With RCC</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 11559</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	21.12.2007

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT00586495	<u>Long-term Extension From RCC Phase II (11515)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Secondary ID(s): 12056 Primary sponsor: Bayer	21.12.2007
Not recruiting	EUCTR2007-004875-21-FR Und NCT00618982 EUCTR2007-004875-21-IT EUCTR2007-004875-21-DE EUCTR2007-004875-21-GB	<u>A Phase II, Multi-centre, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inpatient Dose Escalation of Sorafenib as First Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: renal cell carcinoma Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): BAY 43-9006 / 12913 Primary sponsor: Bayer Healthcare AG	07.12.2007
Terminated	NCT00557830	<u>Randomized Study of Sorafenib Dose Escalation in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Sorafenib Escalated Dose, Sorafenib Standard Dose Secondary ID(s): AVJARCC0702 Primary sponsor: Accelerated Community Oncology Research Network	09.11.2007

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2007-000062-20-FR Und EUCTR2007-000062-20-HU EUCTR2007-000062-20-IT EUCTR2007-000062-20-DE EUCTR2007-000062-20-SE EUCTR2007-000062-20-ES EUCTR2007-000062-20-FI EUCTR2007-000062-20-NL EUCTR2007-000062-20-AT EUCTR2007-000062-20-DK EUCTR2007-000062-20-GB	<u>A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy Intervention(s): temsirolimus, sorafenib Secondary ID(s): 3066K1-404-WWs Primary sponsor: Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Global Medical Affairs	31.07.2007
Completed	NCT00496301	<u>Clinical Trial on the Mixture of G, C and S in Treatment of Patients With RCC</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Gemcitabine, Capecitabine and Sorafenib (6 cycles) Secondary ID(s): SOGUG-02-06 Primary sponsor: Spanish Oncology Genito-Urinary Group	03.07.2007
Active, not recruiting	NCT00496756	<u>Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): 081-06, P30CA036727, UNMC-08106 Primary sponsor: University of Nebraska	03.07.2007

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Not Recruiting	EUCTR2006-003137-32-IT Und NCT00609401	<u>A randomized, open label, multicenter phase II study of first line therapy with Sorafenib in association with Interleukin 2 versus Sorafenib alone in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma (RCC) - ROSORC</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: ADVANCED RENAL CELL CANCER Intervention(s): sorafenib, Aldesleukin Secondary ID(s): ITMO 002 Primary sponsor: I.T.M.O. - ITALIAN TRIALS IN MEDICAL ONCOLOGY	12.06.2007
Active, not recruiting	NCT00480389	<u>Pre-operative Administration of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Kidney Removal</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Metastatic Disease, Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Sorafenib Secondary ID(s): 06-0655-C Primary sponsor: University Health Network, Toronto	28.05.2007
Completed	NCT00478114	<u>Efficacy and Safety of Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): 12750 Primary sponsor: Mahidol University	23.05.2007
Active, not recruiting	NCT00474786	<u>Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma Intervention(s): Sorafenib, temsirolimus Secondary ID(s): 3066K1-404, B1771003 Primary sponsor: Pfizer	15.05.2007

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Completed	NCT00448149	<p><u>Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 1006-0152, RCC-06-102</p> <p>Primary sponsor: The Methodist Hospital System</p>	15.03.2007
Completed	NCT00445042	<p><u>Safety and Toxicity Study of Sorafenib in Patients With Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): 03-0194-05, Sorafenib-RCC-01</p> <p>Primary sponsor: The Methodist Hospital System</p>	07.03.2007
Active, not recruiting	NCT00418496	<p><u>Interleukin-2 With Sorafenib (BAY 43-9006) for Unresectable or Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma (RCC) and Metastatic Melanoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Melanoma, Renal Cancer</p> <p>Intervention(s): Aldesleukin, Sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): NCI-2011-03199, OSU-06006</p> <p>Primary sponsor: Ohio State University Comprehensive Cancer Center</p>	02.01.2007
Recruiting	<p>EUCTR2006-006079-19-GB</p> <p>Und</p> <p>NCT00900536, NCT00492258, ISRCTN38934710, EUCTR2006-006079-19-DK, EUCTR2006-006079-19-BE, EUCTR2006-006079-19-FR, EUCTR2006-006079-19-ES</p>	<p><u>A Phase III Randomised Double-blind Study Comparing Sorafenib With Placebo In Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse - SORCE</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): sorafenib, placebo</p> <p>Secondary ID(s): RE05</p> <p>Primary sponsor: Medical Research Council</p>	01.01.2007

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00405366	<p><u>Sorafenib in Treating Patients Undergoing Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): CDR0000550127, LCCC 0603</p> <p>Primary sponsor: UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center</p>	28.11.2006
Active, not recruiting	NCT00392821	<p><u>Dosing and Effectiveness Study of Sorafenib and RAD001 in the Treatment of Patients With Advanced Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): CRAD001C2480, SCRI GU 44</p> <p>Primary sponsor: Sarah Cannon Research Institute</p>	25.10.2006
Completed	NCT00389285	<p><u>Study of Recombinant Interleukin 21 in Combination With Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): rIL-21 + sorafenib, rIL-21 only</p> <p>Secondary ID(s): 494F01</p> <p>Primary sponsor: ZymoGenetics</p>	16.10.2006
Active, not recruiting	NCT00384969	<p><u>Sorafenib and RAD001 Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Renal Cell Carcinoma</p> <p>Intervention(s): RAD001, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): UCSF06523</p> <p>Primary sponsor: University of California, San Francisco</p>	03.10.2006

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00378703	<u>Bevacizumab, Sorafenib, and Temeirolium in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): bevacizumab, sorafenib, temsirolimus Secondary ID(s): CDR0000499788, ECOG-E2804 Primary sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group	19.09.2006
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2006-002851-33-AT	<u>Sorafenib and Bevacizumab as first- line treatment in patients with advanced renal cell carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: advanced renal cell carcinoma Intervention(s): Sorafenib, Bevacizumab Secondary ID(s): 12197 Primary sponsor: Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger	16.08.2006
Terminated	NCT00352859	<u>Phase IV Randomization to On-Going Treatment to Evaluate Sustained Sorafenib</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Gemcitabine or Interferon (only), Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006) with addition of gemcitabine or interferon Secondary ID(s): 12178 Primary sponsor: Bayer	14.07.2006
Active, not recruiting	NCT00326898	<u>Sunitinib or Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): sorafenib, sunitinib, placebo Secondary ID(s): CALGB-E2805, CAN-NCIC-E2805, CDR0000478976, ECOG-E2805, SWOG-E2805 Primary sponsor: Eastern Cooperative Oncology Group	16.05.2006

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Recruiting	ACTRN126060 00140550	<u>An Open-Label, Non-Comparative Expanded Access Study of the Raf-Kinase Inhibitor Sorafenib as a Subsequent to First-Line Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced renal cell carcinoma Intervention(s): BAY 43-9006 (sorafenib) Secondary ID(s): none Primary sponsor: Austin Health	24.04.2006
Completed	NCT00301847	<u>Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Has Spread to the Brain</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer, Metastatic Cancer Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): CDR0000462558, NCI-7296, UCCRC-14227 Primary sponsor: University of Chicago	09.03.2006
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2005-005770-72-IT	<u>RAPSODY - RANDOMIZED, PROSPECTIVE TRIAL OF TWO SCHEDULES OF SORAFENIB 800 mg DAILY AND INTERFERON ALPHA IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA MRCC A GOIRC PHASE II STUDY - RAPSODY</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: histologically- or cytologically-confirmed, metastatic, clear cell renal cell cancer RCC Intervention(s): Sorafenib Secondary ID(s): 0681 Primary sponsor: GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA	17.02.2006

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2005-002524-34-GB Und NCT00492986 EUCTR2005-002524-34-DE EUCTR2005-002524-34-BE EUCTR2005-002524-34-SE EUCTR2005-002524-34-ES EUCTR2005-002524-34-DK EUCTR2005-002524-34-IT EUCTR2005-002524-34-PT EUCTR2005-002524-34-AT	<u>An Open Label, Non Comparative, Phase III Study of the Raf Kinase Inhibitor BAY 43-9006 as a Subsequent to First Line Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Advanced Renal Cell Carcinoma Intervention(s): sorafenib Secondary ID(s): 011941 Primary sponsor: BAYER Healthcare AG	24.08.2005
Active, not recruiting	NCT00126503	<u>Sorafenib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): bevacizumab, sorafenib Secondary ID(s): CDR0000434814, NCI-6555, NCI-6555, P30CA068485, U01CA099177, VICC-URO-0470 Primary sponsor: Vanderbilt-Ingram Cancer Center	02.08.2005
Completed	NCT00126659	<u>Sorafenib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery for Metastatic Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): Sorafenib (BAY 43-9006), Cytoreductive Nephrectomy Secondary ID(s): 2004-0516, CDR0000438709, MDA-2004-0516, NCI-6630, P30CA016672 Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center	02.08.2005

Rekrutierungsstatus	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Active, not recruiting	NCT00126594	<p><u>Sorafenib With or Without Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): Interferon (INF), BAY 43-9006 (Sorafenib)</p> <p>Secondary ID(s): 2004-0526, CDR0000437796, MDA-2004-0526, NCI-6629, P30CA016672</p> <p>Primary sponsor: M.D. Anderson Cancer Center</p>	02.08.2005
Active, not recruiting	NCT00121251	<p><u>Sorafenib, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Unresectable and/or Metastatic Kidney Cancer</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer</p> <p>Intervention(s): capecitabine, gemcitabine, sorafenib</p> <p>Secondary ID(s): AECM-0501007709, CDR0000434851, NCI-6981, NYWCCC-0501007709</p> <p>Primary sponsor: Weill Medical College of Cornell University</p>	19.07.2005
Completed	NCT00111020	<p><u>Treatment Protocol for the Use of Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006)</p> <p>Secondary ID(s): 11868</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	16.05.2005
Terminated	NCT00110344	<p><u>Research Study for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma</u></p> <p>Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell</p> <p>Intervention(s): Nexavar (Sorafenib, BAY43-9006), Placebo</p> <p>Secondary ID(s): 11547</p> <p>Primary sponsor: Bayer</p>	06.05.2005

Rekrutierungs-status	Haupt ID	Öffentlicher Titel / Indikation / Intervention / Sekundäre IDs	Datum der Registrierung
Authorised-recruitment may be ongoing or finished	EUCTR2005-000544-86-DE Und NCT00117637, EUCTR2005-000544-86-GB	<u>A randomised, open-label, multi-center phase II study of first-line treatment with BAY 43-9006 (Sorafenib) versus standard treatment with Interferon alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma Intervention(s): sorafenib, interferon alfa-2a Secondary ID(s): 11848 Primary sponsor: Bayer HealthCare AG	04.04.2005
Active, not recruiting	NCT00101114	<u>S0412. Sorafenib and Interferon Alfa in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): recombinant interferon alfa, sorafenib Secondary ID(s): CDR0000405893, SWOG-S0412 Primary sponsor: Southwest Oncology Group	07.01.2005
Active, not recruiting	NCT00098618	<u>Sorafenib and Interferon Alfa in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Kidney Cancer Intervention(s): recombinant interferon alfa, sorafenib Secondary ID(s): CDR0000398171, DUMC-6258-04-9R0, NCI-6553 Primary sponsor: Duke Cancer Institute	07.12.2004
Completed	NCT00073307	<u>Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer</u> Health Condition(s) or Problem(s) studied: Carcinoma, Renal Cell Intervention(s): Placebo, Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Secondary ID(s): 11213 Primary sponsor: Bayer	19.11.2003

Die Studienregister-Suche bildet die Studiensituation für Sorafenib (Nexavar®) in den Registern anhand der dargestellten Suchkriterien ab. Trotz Einschränkung der Suchstrategie auf Sorafenib und Nierenkarzinome wurden in den Datenbanken einige Studien gefunden, bei denen Sorafenib in anderen Indikationen untersucht wird oder wurde. Weiter wurden Studien gefunden, bei denen Sorafenib nicht untersucht wurde.

Zudem sind in *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* einige Studien doppelt oder mehrfach aufgeführt, teilweise mit unterschiedlichen Haupt-IDs. Wo dies der Fall war, wurden alle Haupt-IDs der betreffenden Studie aufgeführt. Dabei stellt die jeweils erste Haupt-ID diejenige Haupt-ID mit dem ältesten Registrierungsdatum dar. Bei unterschiedlichen Rekrutierungsstadien wurde der jeweils am weitesten fortgeschrittene gewählt. Bezüglich des Studienstatus in der Datenbank *EU Clinical Trials Register* wurden die Studien als „laufend“ eingestuft, wenn sie mindestens in einem beteiligten Land noch nicht abgeschlossen waren.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Systematische Literaturrecherche zu Axitinib

Über die systematische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel wurde keine identifizierte Studie nach Sichtung des Volltexts der Publikationen ausgeschlossen.

Studie	Titel	Publikation/ Registereintrag	Ausschlussgrund
Nicht zutreffend			

Vier identifizierte Publikationen wurden im Volltext gesichtet und danach ausgeschlossen:

Publikation	Ausschlussgrund
Jonasch E, Bair A, Chen Y, Rini BI. Axitinib with or without dose titration as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no.TPS235]. 2010. p. 40.	A5: Abstract, keine Vollpublikation
Lane BR, Rini BI, Novick AC, Campbell SC. Targeted Molecular Therapy for Renal Cell Carcinoma. Urology. 2007;69(1):3-10.	A5: Review, keine Primärpublikation
National Horizon Scanning C. Axitinib for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma - second line (Structured abstract). 2010.	A5: Review, keine Primärpublikation
Wood LS, Gornell S, Rini BI. Maximizing clinical outcomes with axitinib therapy in advanced renal cell carcinoma through proactive side-effect management. Community Oncology. 2012;9(2):46-55.	A5: Review, keine Primärpublikation

Die als Review identifizierten Publikationen wurden nach Hinweisen auf weitere RCT zu Axitinib durchgesehen; dabei konnte jedoch keine zusätzliche Studie zu Abschnitt 4.3.2.1.1.2 gefunden werden.

Systematische Literaturrecherche zur Vergleichstherapie Everolimus

Eine über die systematische Literaturrecherche zur Vergleichstherapie Everolimus identifizierte Studie wurde nach Sichtung des Volltexts ausgeschlossen:

Studie	Titel	Publikation/ Registereintrag	Ausschlussgrund
RECORD-3 (NCT00903175)	Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-line and Second-line Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RECORD-3)	[117] (Abstract; keine Vollpublikation identifiziert)/ [118]	A4: Open-Label-Studie

Zwölf ebenfalls identifizierte Publikationen wurden ebenfalls im Volltext gesichtet und danach ausgeschlossen:

Publikation	Ausschlussgrund
Immunosuppressant everolimus improves progression-free survival in advanced kidney cancer patients. <i>Oncology</i> . 2008;22(5):841.	A4: keine Vollpublikation
Garnock-Jones, K. P. and G. M. Keating (2009). "Everolimus: in advanced renal cell carcinoma." <i>Drugs</i> 69(15): 2115-2124.	A4: Review, keine Primärpublikation
George, S. and R. M. Bukowski (2009). "Role of everolimus in the treatment of renal cell carcinoma." <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 5(1): 699-706.	A4: Review, keine Primärpublikation
Grünwald, V. and J. Gschwend (2009). "Einsatz von RAD001 bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom : Übersicht über die klinische Entwicklung eines oralen mTOR-Inhibitors. Administration of RAD001 in patients with metastasized renal cell carcinoma : Review of the clinical development of an oral mTOR inhibitor." <i>Onkologie</i> 15(5): 512-518.	A4: Review, keine Primärpublikation
Lowry, F., N. Osterweil, et al. (2008). "Everolimus doubles PFS after sorafenib/sunitinib resistance." <i>Oncology Report(FALL)</i> : 42-43.	A4: keine Vollpublikation
Molina, A. M., M. Ginsberg, et al. (2009). "Efficacy and safety of everolimus treatment in metastatic renal cell carcinoma." <i>American Journal of Hematology/ Oncology</i> 8(4).	A4: Review, keine Primärpublikation

Publikation	Ausschlussgrund
Motzer, R. J., B. J. Escudier, et al. (2008). RAD001 plus best supportive care (BSC) vs. BSC plus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC), that has progressed on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase III study [abstract no. LBA5026]. 26: 256 .	A4: keine Vollpublikation
Nachtnebel, A. (2009). Everolimus (Afinitor) for advanced/metastatic kidney cancer (Structured abstract).	A4: HTA, keine Primärpublikation
National Horizon Scanning, C. (2008). Everolimus for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma - second line (Structured abstract).	A4: HTA, keine Primärpublikation
National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma (Structured abstract).	A4: HTA, keine Primärpublikation
Pal, S. K. and N. J. Vogelzang (2011). "Managing refractory metastatic renal cell carcinoma: a RECORD spinning on a tilted AXIS." Clinical Genitourinary Cancer 9(1): 3-5.	A4: Kommentar, keine Primärpublikation
Stein, A., W. Wang, et al. (2012). "Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial." BMC cancer 12(1): 311.	A5: keine relevanten Endpunktdaten
Wang, Y. (2010). "Everolimus in renal cell carcinoma." Drugs of Today 46(8): 557-566.	A4: Review, keine Primärpublikation

Die als Review bzw. HTA identifizierten Publikationen wurden nach Hinweisen auf weitere RCT zu Everolimus durchgesehen; dabei konnte jedoch keine zusätzliche Studie zu Abschnitt 4.3.2.1.1.2 gefunden werden.

Systematische Literaturrecherche zur Brückentherapie Sorafenib

Eine über die systematische Literaturrecherche zur Brückentherapie Sorafenib identifizierte Studie wurde nach Sichtung des Volltexts ausgeschlossen:

Studie	Titel	Publikationen/ Registereintrag	Ausschlussgrund
Ratain et al. (2006)	Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma	[119-123]	A3: “Discontinuation trial” an Patienten, die zunächst alle Sorafenib erhielten und erst später z. T auf Placebo randomisiert wurden.

18 ebenfalls identifizierte Publikationen wurden ebenfalls im Volltext gesichtet und danach ausgeschlossen:

Publikations	Ausschlussgrund
Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Sorafenib verdoppelt das progressionsfreie Überleben - Advance renal cell carcinoma: Sorafenib doubles the progression-free survival. Medizinische Welt. 2005;56(12):589.	A4: keine Vollpublikation
Chernin T. Sorafenib doubles survival in kidney cancer. Drug Topics. 2005;149(19).	A4: Nachrichtenartikel, keine Primärpublikation
Di Lorenzo, G., R. Casciano, et al. (2011). "An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples." Expert opinion on pharmacotherapy 12(10): 1491-1497.	A4: Indirekter Vergleich, keine Primärpublikation
Eisen, T., R. M. Bukowski, et al. (2006). Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. 24: 4524. 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, GA, 2-6 June, 2006	A4: Abstract; keine Vollpublikation
Escudier, B., C. Szczylik, et al. (2005). Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. 23: 380.	A4: Abstract; keine Vollpublikation

Publikations	Ausschlussgrund
Fournier, L. S., S. Oudard, et al. (2010). "Metastatic renal carcinoma: Evaluation of antiangiogenic therapy with dynamic contrast-enhanced CT." <i>Radiology</i> 256(2): 511-518.	A5
Gore, M. E. and B. Escudier (2006). "Emerging efficacy endpoints for targeted therapies in advanced renal cell carcinoma." <i>Oncology (Williston Park, N.Y.)</i> 20(6 Suppl 5): 19-24.	A4: Review, keine Primärpublikation
Hahn, O. M., C. Yang, et al. (2008). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging pharmacodynamic biomarker study of sorafenib in metastatic renal carcinoma." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 26(28): 4572-4578.	A5
Jager, E., H. Heinzer, et al. (2005). Randomized phase III trial of the multiple kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). 28: 1.	A4: Abstract; keine Vollpublikation
Kane, R. C., A. T. Farrell, et al. (2006). "Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma." <i>Clinical Cancer Research</i> 12(24): 7271-7278.	A4: Review, keine Primärpublikation
Lamuraglia, M., B. Escudier, et al. (2006). "To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: Pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound." <i>European Journal of Cancer</i> 42(15): 2472-2479.	A5
Lane, B. R., B. I. Rini, et al. (2007). "Targeted Molecular Therapy for Renal Cell Carcinoma." <i>Urology</i> 69(1): 3-10.	A4: Review, keine Primärpublikation
Mallarkey, G. and A. A. Mangoni (2012). "Latest drug safety alerts from the 27th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management." <i>Therapeutic Advances in Drug Safety</i> 3(1): 5-11.	A4: Review, keine Primärpublikation
McKeage, K. and A. J. Wagstaff (2007). "Sorafenib: In advanced renal cancer." <i>Drugs</i> 67(3): 475-483.	A4: Review, keine Primärpublikation
Pena, C., C. Lathia, et al. (2010). "Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial." <i>Clinical Cancer Research</i> 16(19): 4853-4863.	A5
Rini, B., C. Szczylik, et al. (2012). "AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study." <i>Cancer</i> .	A3

Publikations	Ausschlussgrund
Russo, P. (2006). "Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai A, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B, O'Dwyer PJ, University of Chicago, Chicago, IL." Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 24(6): 560.	A4: Abstract; keine Vollpublikation
Trump, D. L. (2007). "1. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM, TARGET Study Group, Department of Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France." Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 25(5): 443-445.	A4: Abstract; keine Vollpublikation

Die als Review identifizierten Publikationen wurden nach Hinweisen auf weitere RCT zu Sorafenib durchgesehen; dabei konnte jedoch keine zusätzliche Studie zu Abschnitt 4.3.2.1.1.2 gefunden werden.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zu-treffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zu-treffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat]s)	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AXIS	Ja	Ja	Nein	Ja [8, 9]	Ja [71-73]	Ja [108]
A4061051	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [74, 75]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: 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 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AXIS (A4061032)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Behandlung mit Axitinib und unter Behandlung mit Sorafenib, die nach Versagen einer vorausgegangenen systemischen Erstlinientherapie mit mindestens einem der folgenden Wirkstoffe eingeleitet wurde: Sunitinib, Bevacizumab + IFN α, Temezirolimus oder Zytokin(e).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens der Patienten in beiden Gruppen • Vergleich der objektiven Ansprechrate der Patienten in beiden Gruppen; • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axitinib; • Ermittlung der Ansprechdauer bei den Patienten beider Gruppen • Vergleich der nierenspezifischen Symptome und des Gesundheitszustands der Patienten in beiden Gruppen, bestimmt mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI) und dem European Quality of Life (EuroQol-5D) EQ-5D Selbstbeurteilungsfragebogen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, zweiarmige randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Axitinib: Sorafenib).</p> <p>Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach ECOG-Leistungsstatus und Vorbehandlung (Sunitinib oder Bevacizumab + IFN α oder Temezirolimus oder Zytokin(e)).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendments zum Prüfprotokoll:</u></p> <p><i>Amendment 1 vom 25.04.2008, gültig nur für Österreich:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Änderungen der Methodik <p><i>Amendment 2 vom 17.12.2008, gültig nur für Japan:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Einschlusskriteriums 5 von „Männer oder Frauen, Alter \geq 18 Jahre“ in „Männer oder Frauen, Alter \geq 20 Jahre“ <p><i>Amendment 3 vom 10.02.2009, gültig für alle Zentren:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Benennung der Erstlinientherapiestrata von „Sunitinib versus Bevacizumab+ IFN α versus Temezirolimus versus Zytokin(e)“ zu „Sunitinib-enthaltendes Therapieregime versus Bevacizumab-enthaltendes Therapieregime versus Temezirolimus-enthaltendes Therapieregime versus Zytokin-haltiges Therapieregime. • Änderung des Einschlusskriteriums 1 von „Histologisch nachgewiesenes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente“ in „Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit einer Komponente des klarzelligen Subtyps“. • Änderung des Einschlusskriteriums 3 von: <ul style="list-style-type: none"> ○ „Versagen (Krankheitsprogression, wie weiter unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>definiert) einer vorausgegangenen systemischen First-Line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die vorherige Therapie muss mindestens einen der folgenden Wirkstoffe beinhaltet haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFNα, Temeirolimus oder Zytokin(e).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Krankheitsprogression wird nach RECIST-Kriterien definiert und mittels zweier CT-/MRT-Datensätze (oder zweier Sätze von Röntgen-Thoraxaufnahmen, Knochenszintigrammen oder Röntgenaufnahmen einer Knochenläsion) dokumentiert, die innerhalb eines Zeitraums ab 4 Wochen vor Beginn der vorausgegangenen Therapie bis zu 4 Monate nach deren Beendigung angefertigt wurden und mit denen die Krankheitsprogression eindeutig nachgewiesen wird. Diese vor Studienbeginn angefertigten Aufnahmen zur Dokumentation der Progression müssen vom leitenden Prüfarzt vor Aufnahme des Patienten in die Studie geprüft werden (nach Einschluss des Patienten müssen die Aufnahmen einer unabhängigen Zentraleinrichtung für bildgebende Diagnostik zur retrospektiven Begutachtung vorgelegt werden). Bei Patienten, die die First-Line-Therapie abgebrochen haben, ohne dass unter der Therapie eine Progression nachgewiesen wurde, muss die Progression anschließend z. B. mittels CT/MRT innerhalb von 4 Monaten nach Beendigung der Vorbehandlung nachgewiesen und dokumentiert worden sein.“ <p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ „Vorliegen einer Krankheitsprogression entsprechen der RECIST (Version 1.0) Kriterien nach einer vorangegangenen systemischen Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Das vorangegangene Therapieregime musste eine oder mehrere der folgenden Substanzen enthalten haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFNα, Temeirolimus, oder Zytokin(e). <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Einschlusskriteriums 8 dahingehend, dass Patienten mit Hypothyreose eingeschlossen werden können. • Änderung des Einschlusskriteriums 10 dahingehend, dass klargelegt wird, dass Patienten mit nicht-kontrollierter Angina pectoris von der Studie ausgeschlossen sind (vorher: schwere/instabile Angina pectoris).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Amendment 4 vom 16.11.2009, gültig für alle Zentren:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Zahl einzuschließender Patienten von 540 auf 650 wegen Unterschätzung der Drop-out Rate. Die Anpassung der Fallzahl wurde ohne Entblindung der Daten und mit Abstimmung mit dem Datenmonitoringkomitee durchgeführt. Die Anzahl der erforderlichen Ereignisse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben wurde nicht geändert. • Revision des Prüfprotokollabschnittes „Analysis of Primary Endpoint“ (Prüfprotokoll, Abschnitt 9.2.1.1) dahingehend, dass in Übereinstimmung mit Amendment 3 die Notwendigkeit entfällt, dass bildgebende Befunde zur Bestätigung der Krankheitsprogression bei Studieneinschluss vorliegen müssen. • Aktualisierung der Analyse zu den Patienten-berichteten Outcomes in dem Sinne, dass zusätzlich eine Analyse zur „Zeit bis zur Verschlechterung“ durchgeführt wird. <p>Änderungen im Studienprotokoll mit Auswirkungen auf die statistische Analyse wurden mit Hilfe von 2 Amendments des statistischen Analyseplans (11.02.2009, 07.12.2009) beschrieben, welche vor Beginn der geplanten Zwischenauswertung finalisiert waren.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente. 2. Nachweis einer eindimensional messbaren Krankheit (d. h. ≥ 1 maligne Tumormasse, die in mindestens 1 Dimension genau gemessen werden kann; bei Messung mit herkömmlicher Computertomografie [CT] oder Magnetresonanztomografie [MRT] muss sie eine Größe von ≥ 20 mm, bei Messung mittels Spiral-CT und Anwendung eines Algorithmus zur Rekonstruktion von kontinuierlichen bis zu 5 mm dicken Schichten eine Größe von ≥ 10 mm aufweisen). Knochenläsionen, Ascites, Peritonealkarzinomatose oder miliare Läsionen, Pleura- oder Perikardergüsse, Lymphangitis der Haut oder der Lunge, zystische Läsionen oder bestrahlte Läsionen gelten nicht als messbar. 3. Versagen (Krankheitsprogression, wie weiter unten definiert) einer vorausgegangenen systemischen First-Line-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Die vorherige Therapie muss mindestens einen der folgenden Wirkstoffe beinhaltet haben: Sunitinib, Bevacizumab + IFNα, Temsirolimus oder Zytokin(e). <ul style="list-style-type: none"> • Eine Krankheitsprogression wird nach RECIST-Kriterien definiert und mittels zweier CT-/MRT-Datensätze (oder zweier Sätze von Röntgen-Thoraxaufnahmen, Knochenszintigrammen oder Röntgenaufnahmen einer Knochenläsion) dokumentiert, die innerhalb eines Zeitraums ab 4 Wochen vor Beginn der vorausgegangenen Therapie bis zu 4 Monate nach deren Beendigung angefertigt wurden und mit denen die Krankheitsprogression eindeutig nachgewiesen wird. Diese vor Studienbeginn angefertigten Aufnahmen zur Dokumentation der Progression müssen vom leitenden Prüfarzt vor Aufnahme des Patienten in die Studie geprüft werden (nach Einschluss des Patienten müssen die Aufnahmen einer unabhängigen Zentraleinrichtung für bildgebende Diagnostik zur retrospektiven Begutachtung vorgelegt werden). Bei Patienten, die die First-Line-Therapie abgebrochen haben, ohne dass unter der Therapie eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progression nachgewiesen wurde, muss die Progression anschließend z. B. mittels CT/MRT innerhalb von 4 Monaten nach Beendigung der Vorbehandlung nachgewiesen und dokumentiert worden sein.</p> <p>4. Ausreichende Organfunktion, definiert durch folgende Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 1500 Zellen/mm³; • Thrombozyten ≥ 75.000 Zellen/mm³; • Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl; • AST und ALT $\leq 2,5$ x obere Normgrenze (ONG), bei Vorliegen von Lebermetastasen AST und ALT ≤ 5 x ONG; • Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ONG; • Serumkreatinin $\leq 1,5$ x ONG oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min; • Proteingehalt im Urin $< 2+$ mittels Urinteststreifen. Bei einem Teststreifenergebnis von $\geq 2+$ kann eine Bestimmung aus 24-Stunden-Sammelurin erfolgen; der Patient darf nur in die Prüfung aufgenommen werden, wenn der Proteingehalt im Urin < 2 g/24 Stunden beträgt. <p>5. Männer oder Frauen, Alter ≥ 18 Jahre.</p> <p>6. ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1.</p> <p>7. Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen.</p> <p>8. Der Abstand zu einer vorausgegangenen systemischen Therapie, Strahlentherapie oder Operation muss mindestens 2 Wochen (4 Wochen bei Bevacizumab + IFN α) betragen und alle behandlungsbedingten Toxizitäten müssen auf Grad ≤ 1 (nach NCI CTCAE, Version 3.0) oder auf das Niveau vor Behandlungsbeginn, mit Ausnahme einer Alopezie, abgeklungen sein.</p> <p>9. Kein Hinweis auf eine bestehende, unkontrollierte Hypertonie, dokumentiert durch zwei Baseline-Blutdruckmessungen, die im Abstand von mindestens 1 Stunde vorgenommen wurden. Die systolischen Baseline-Blutdruckwerte müssen ≤ 140 mm Hg, die diastolischen ≤ 90 mm Hg betragen. Patienten, deren Hypertonie mit blutdrucksenkenden Mitteln eingestellt ist, können in die Prüfung aufgenommen werden.</p> <p>10. Frauen, die schwanger werden können, müssen innerhalb von 3 Tagen vor Behandlungsbeginn einen negativen Schwangerschaftstest (Serum- oder Urin) aufweisen.</p> <p>11. Vorliegen einer vom Patienten persönlich unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung aus der hervorgeht, dass der Patient (bzw. der gesetzliche Vertreter) vor Aufnahme in die Prüfung über alle Aspekte der klinischen Prüfung informiert wurde.</p> <p>12. Bereitschaft und Fähigkeit, die vorgesehenen Visiten, Behandlungspläne (einschließlich Bereitschaft, entweder Axitinib oder Sorafenib gemäß der randomisierten Zuteilung einzunehmen), Laboruntersuchungen und anderen Studienmaßnahmen, einschließlich Ausfüllen der Patientenfragebögen (Fragebögen FKSI und EQ-5D), zu befolgen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorbehandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit mehr als einer systemischen Vortherapie. 2. Patienten, die mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie behandelt wurden. 3. Größerer chirurgischer Eingriff < 4 Wochen oder Strahlentherapie < 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Eine vorausgegangene palliative Strahlentherapie von Metastase(n) ist zulässig, sofern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens eine messbare, noch nicht bestrahlte Läsion vorliegt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Gastrointestinale Störungen, darunter: <ul style="list-style-type: none"> • Unfähigkeit, Medikamente oral einzunehmen; • Notwendigkeit einer intravenösen Ernährung; • Vorausgegangene Operationen, die sich auf die Resorption auswirken, einschließlich Gastrektomie; • Behandlung einer aktiven peptischen Ulkuserkrankung in den letzten 6 Monaten; • • aktive Magen-Darm-Blutung, die nicht im Zusammenhang mit dem Karzinom steht und sich in Form von Hämatemesis, Hämotochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten manifestierte und ohne Anzeichen einer endoskopisch oder koloskopisch dokumentierten Rückbildung; • Malabsorptionssyndrome. 5. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Medikamenten oder Stoffen, die bekanntermaßen starke CYP3A4-Hemmer sind (Grapefruit-Saft, Verapamil, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol, Erythromycin, Telithromycin, Clarithromycin, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Lopinavir, Atazanavir, Amprenavir, Fosamprenavir und Delavirdin). 6. Gleichzeitige Behandlung oder voraussichtliche Notwendigkeit einer Behandlung mit Medikamenten, die bekanntermaßen CYP3A4 oder CYP1A2 induzieren (Carbamazepin, Dexamethason, Felbamat, Omeprazol, Phenobarbital, Phenytoin, Amobarbital, Nevirapin, Primidon, Rifabutin, Rifampin und Johanniskraut). 7. Notwendigkeit einer gerinnungshemmenden Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten. Niedrig dosierte Antikoagulantien zur Erhaltung der Durchgängigkeit eines zentralen Venenkatheters oder zur Prävention einer tiefen Venenthrombose sind zulässig. Die therapeutische Anwendung niedermolekularen Heparins ist zulässig. 8. Bestehendes Krampfleiden oder Nachweis von Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression oder Meningeosis carcinomatosa. 9. Gravierende, nicht beherrschbare medizinische Beeinträchtigung oder aktive Infektion, die die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würde, die Prüfmedikation einzunehmen. 10. Eine der folgenden Erkrankungen oder Zustände innerhalb der letzten 12 Monate vor Einnahme der Prüfmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, Koronararterienbypass / peripherer Bypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, zerebrovaskulärer Insult oder transiente ischämische Attacke; innerhalb der letzten 6 Monate: tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie. 11. Bekannte HIV-Infektion oder AIDS-bedingte Erkrankung. 12. Anamnestisch bekannte maligne Erkrankung (außer Nierenzellkarzinom) mit Ausnahme kurativ behandelter Hauttumoren (außer Melanom), Carcinoma in situ der Zervix oder der Mamma oder andere kurativ behandelte Karzinome ohne Nachweis eines Rezidivs innerhalb der letzten 2 Jahre. 13. Demenz oder signifikante Veränderungen der kognitiven Funktionen, die dazu führen, dass der Patient die Patienteninformation nicht ausreichend versteht bzw. nur bedingt einwilligungsfähig ist oder dass er die Anforderungen dieses Prüfplans nur unzureichend erfüllen kann.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, oder Männer, die zeugungsfähig sind, und Frauen, die schwanger werden können und während der Behandlung sowie 6 Monate nach Absetzen der Prüfmedikation nicht willens oder in der Lage sind, eine wirksame Methode der Kontrazeption zur Verhinderung einer Schwangerschaft anzuwenden. Die Definition einer wirksamen Kontrazeption sollte den lokalen Vorschriften entsprechen und sich nach dem Urteil des leitenden Prüfarztes oder eines beauftragten ärztlichen Mitarbeiters richten.</p> <p>15. Andere schwere akute oder chronische körperliche oder psychische Erkrankungen oder Abweichungen der Laborwerte, die das Risiko, das mit der Teilnahme an der Prüfung oder der Verabreichung der Prüfmedikation verbunden ist, erhöhen oder die Interpretation der Studiendaten beeinträchtigen können und aufgrund derer der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes für die Aufnahme in diese Prüfung nicht geeignet ist.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienmanagement:</u> Pfizer, Inc. (Sponsor)</p> <p><u>Zentren:</u> 175 Zentren weltweit</p> <p><u>Länder:</u> 22 beteiligte Länder: Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Irland, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Polen, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Großbritannien, USA</p> <p><u>Medizinisches und klinisches Monitoring:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Studienmedikation:</u> Wurde vom Sponsor über die Apotheke des Zentrums, die lokale Vertretung des Sponsors oder über eine beauftragte Apotheke zur Verfügung gestellt</p> <p><u>Laboranalysen:</u> Quintiles Laboratories Ltd (Marietta, Georgia, US), lokale Labore der Zentren bei Bedarf</p> <p><u>Datenmanagement, Datenanalyse, Biostatistik, Medical Writing:</u> Sponsor oder designierter Vertreter des Sponsors</p> <p><u>Datenmonitoringkomitee:</u> ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee war zur verblindeten Bewertung der Sicherheitsdaten und von Interimsdaten zur Wirksamkeit eingesetzt. Das Komitee trat an den folgenden Terminen zu folgenden Themen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 27.04.2009: Review der Safetydaten • 07.08.2009: Review der Safetydaten • 11.12.2009: Review der Safetydaten • 11.06.2010: Review der Safetydaten und Wirksamkeitsdaten der vorher festgelegten Interimanalyse • 16.11.2010: Review der aktualisierten Safetydaten, der finalen Analyse der Daten zum progressionsfreien Überleben und Aktualisierung der Interimanalyse der Daten zum Gesamtüberleben <p><u>Unabhängiges Bewertungskomitee:</u> ein verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee war zur Bewertung des primären Endpunkts</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(progressionsfreies Überleben), als auch der Endpunkte objektive Ansprechrate und Ansprechdauer eingesetzt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform:</u> Axitinib und Sorafenib: Tabletten</p> <p><u>Dosierung, Überblick:</u></p> <p><i>Axitinib:</i> Startdosis: Axitinib 5 mg bid Dosiserhöhungen bei guter Verträglichkeit möglich auf: Axitinib 7 mg bid und Axitinib 10 mg bid Dosisreduktionen bei definierten Kriterien: Axitinib 3 mg bid und/oder Axitinib 1 mg bid und/oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><i>Sorafenib:</i> Startdosis: Sorafenib 400 mg bid Dosisreduktionen bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Sorafenib 400 mg einmal tgl. und/oder Sorafenib 400 mg jeden 2. Tag und/oder Therapiepause-, abbruch</p> <p><u>Dosierung und Einnahmemodalitäten Details:</u></p> <p><i>Axitinib:</i> Patienten, die dem Axitinibarm zugeordnet wurden, erhielten eine Anfangsdosis von 2-mal täglich 5 mg, die in Form von Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde. Das Prüfpräparat wurde ab Tag 1 der Studie eingenommen. Die Dosen sollten im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen werden. Die Patienten waren anzuweisen, ihr Medikament jeden Tag etwa zur selben Zeit einzunehmen. Außerdem mussten sie instruiert werden, dass sie im Fall von Erbrechen nach Einnahme einer Dosis dies nicht durch eine zusätzliche Dosis „ausgleichen“, sondern die nächste Dosis wie verordnet einnehmen sollen.</p> <p>Eine vergessene Dosis konnte bis zu drei Stunden vor der nächsten planmäßigen Dosis eingenommen werden, andernfalls war sie auszulassen. Wurde eine Dosis vergessen oder erbrochen, musste dies in den Originaldokumenten und Erhebungsbögen angegeben werden. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht. Bei Patienten, die die Behandlung mit Axitinib über eine Dauer von zwei aufeinander folgenden Wochen tolerierten, ohne dass behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse > CTCAE-Grad 2 auftreten, sollte die Dosis um eine Stufe auf maximal 2-mal täglich 10 mg erhöht werden (außer bei einem Blutdruck von >150/90 mmHg oder bei Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln). Bei Patienten, die eine Arzneimittelreaktion > CTCAE-Grad 2 erfuhren, sollte die Dosierung nach den im Prüfplan festgelegten Empfehlungen angepasst werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Sorafenib</i>: Patienten, die dem Sorafenib-Arm zugeordnet werden, erhielten eine Anfangsdosis von 2-mal täglich 400 mg (entsprechend 2 Tabletten zu je 200 mg), die oral ohne Nahrung (mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit) eingenommen wurden. Die Dosen waren möglichst genau im Abstand von 12 Stunden und etwa zur selben Tageszeit einzunehmen. Die Prüfmedikation wurde in Zyklen von jeweils 4 Wochen verabreicht. Dosisreduktionen sollten bei Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen stattfinden.</p> <p><u>Therapiebeginn:</u> Der Therapiebeginn mit der Studienmedikation war innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Variabel, bis zum Eintreten eines Progresses oder Behandlungsabbruch aus anderen Gründen, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p><u>Folgetherapie und Nachbeobachtung:</u> Die Prüffärzte entschieden über die Folgetherapie der Patienten, die die Studienbehandlung abbrechen. Axitinib oder Sorafenib wurde im Rahmen der Studie nicht als Folgetherapie angeboten. Alle Patienten werden bzgl. Überleben mindestens 3 Jahre nach Randomisierung alle 3 Monate nachbeobachtet. Diese Nachbeobachtungsperiode ist noch nicht abgeschlossen (Stand Zeitpunkt: Einreichung des vorliegenden Dossiers).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • objektive Ansprechrates • Dauer des Ansprechens • Art, Inzidenz, Schwere (gemäß Einstufung entsprechend den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] des National Cancer Instituts [NCI], Version 3.0), Zeitpunkt, Schweregrad und Kausalzusammenhang unerwünschter Ereignisse und pathologischer Laborwerte • Patientenberichtete Outcomes: FKSI und EQ-5D <p><u>Optimierung der Ergebnisqualität:</u> <i>Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens:</i> Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens wurden auf Basis der RECIST Kriterien Version 1.0 beurteilt. Die Tumorbeurteilung mittels RECIST wurde im Rahmen von Einzeltrainings in den Zentren trainiert. Diese Endpunkte wurden sowohl vom Prüfer, als auch vom unabhängigen, verblindeten Bewertungskomitee bewertet. Weiter werden zur Untersuchung und Bewertung dieser Endpunkte folgende Bedingungen im Prüfprotokoll vorgegeben: Die Baseline Tumoruntersuchungen mussten mit CT/MRT mindestens für Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt werden. Außerdem musste eine Knochenszintigraphie durchgeführt werden. Die Bilder der Baselineuntersuchung mussten an das zentrale Labor geschickt werden, das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die retrospektive Bestätigung der Krankheitsprogression verantwortlich war. Mit Änderung des Einschlusskriteriums 3 im Rahmen des Prüfprotokoll Amendment 3 vom 10.02.2009 war die Bestätigung des Krankheitsprogresses durch bildgebende Verfahren vor Studieneinschluss nicht mehr zwingend erforderlich. Falls das Intervall zwischen einer der Baseline Tumoruntersuchungen und der Randomisierung größer als 28 Tage wurde, musste(n) die Baseline Tumoruntersuchung(en) wiederholt werden. Bei Baseline mussten die Läsionen als Zielläsionen oder nicht-Zielläsionen eingeteilt werden. Das Therapieansprechen musste bei allen Patienten anhand der RECIST Kriterien Version 1.0 beurteilt werden. Folgeuntersuchungen des Gehirns mittels CT und/oder MRT konnten nach Einschätzung des Prüfers durchgeführt werden, wenn sie klinisch notwendig waren. CT/MRT Untersuchungen der gleichen anatomischen Regionen wie bei Baseline (ausgenommen Gehirn) mussten bei allen Patienten nach 6 und nach 12 Wochen und im Anschluss daran alle 8 Wochen durchgeführt werden. Falls bei Baseline metastatische Läsionen in der Knochenszintigraphie gezeigt wurden, mussten diese mittels konventionellem Röntgen, CT, MRI, Knochenszintigraphie bestätigt werden. Diese Untersuchungen sollten zu den gleichen Zeitpunkten stattfinden wie die CT/MRT Untersuchungen (d.h. nach 6 und 12 Wochen und dann alle 8 Wochen).</p> <p>Ein Therapieansprechen (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen) bedurfte einer Bestätigung durch CT/MRT und einer Knochenszintigraphie und weitere bildgebender Verfahren (letzteres nur, wenn bei Baseline Knochenläsionen vorhanden waren). Diese Bestätigung musste innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Feststellung des Therapieansprechens erfolgen. Dies Tumoruntersuchungen mussten termingerecht erfolgen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod, unabhängig davon, ob der Patient Studienmedikation erhält oder nicht, außer der Patient hatte die Studie dauerhaft abgebrochen. Wenn ein Patient eine neue Behandlung begonnen hatte, sollten die Tumoruntersuchungen vor dem Beginn dieser neuen Therapie wiederholt werden.</p> <p>Alle radiologischen Bilder und Szintigramme mussten der unabhängigen radiologischen Beurteilung unterzogen werden.</p> <p>Zur Charakterisierung jeder identifizierten Läsion sollte immer die gleiche Methode und Technik angewendet werden wie bei Baseline. Bild-basierte Auswertung sollte immer der klinischen Untersuchung bei der Beurteilung des Therapieeffektes vorgezogen werden. Die klinische Beurteilung oberflächlicher Läsionen sollte nicht zur Bestimmung der Tumorgöße herangezogen werden. Eine Beurteilung des Tumors mittels Positronen Emissionstomographie oder Ultraschall konnte CT oder MRT nicht ersetzen. Im Falle neu auftretender Pleuraergüsse oder von Aszites oder Verschlechterung eines bestehenden Pleuraergusses oder Aszites und bei ausreichender Größe, sollte – außer bei Vorliegen einer begründeten Kontraindikation - eine Pleurapunktion oder eine Punktion des Aszites erfolgen, um eine Probe zur zytologischen Untersuchung zu gewinnen und festzustellen, ob es sich hierbei um eine maligne Flüssigkeitsansammlung handelte oder nicht. Sofern in der Probe keine malignen Zellen gefunden wurden (definiert als nicht positiv für maligne Zellen einschl. "negative", "atypisch" oder "nicht bestimmbar"), sollte die neue oder vergrößerte Flüssigkeitsansammlung alleine nicht als Anhaltspunkt für eine progressive Erkrankung angesehen werden. Sofern der zytologische Befund positiv war (einschl. „positiv“ oder „maligne“), wurde dies als progressive Erkrankung angesehen.</p> <p><i>Endpunkt Gesamtüberleben:</i> Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit seit der Randomisierung bis zum</p>

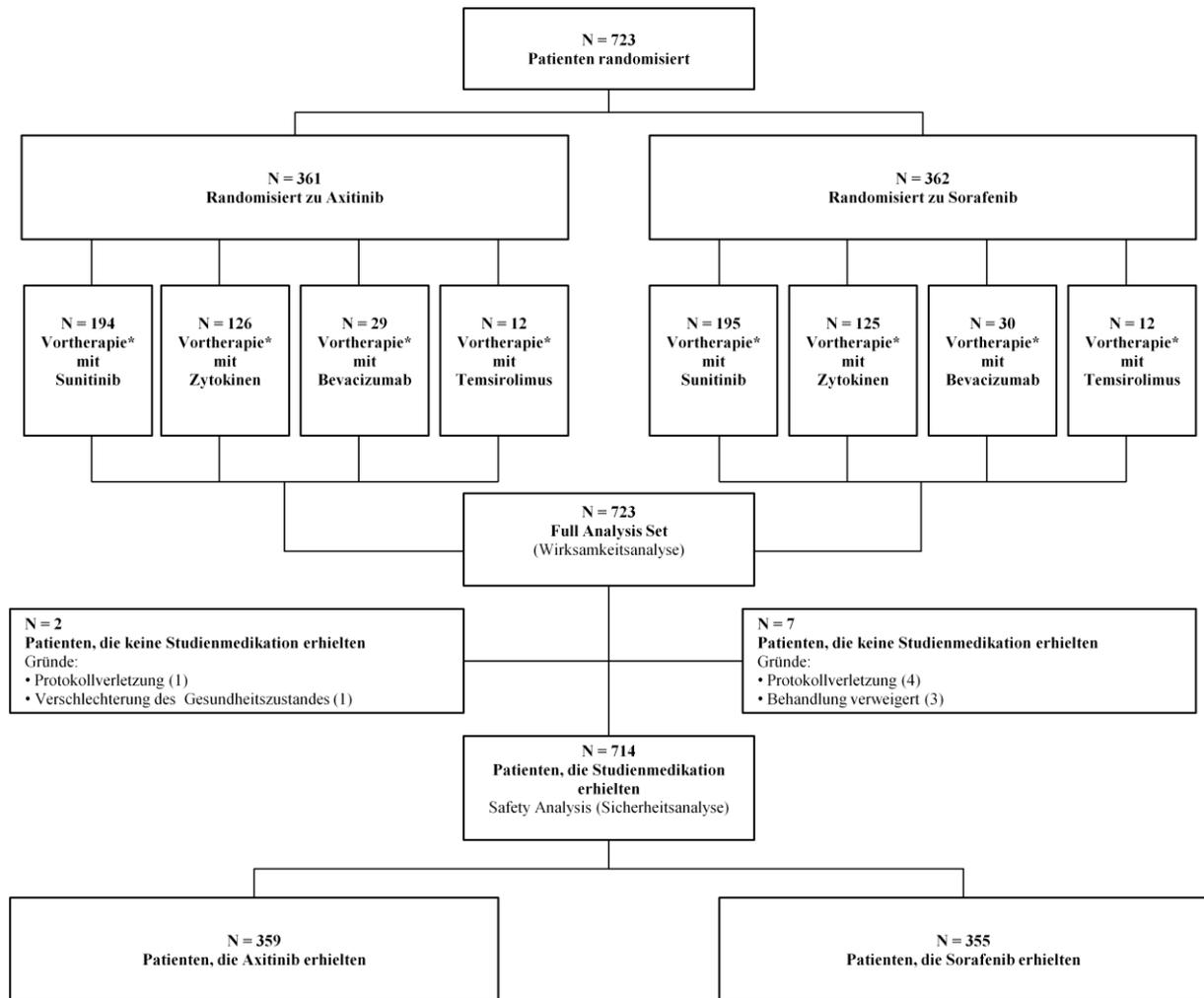
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tod, unabhängig von der Todesursache</p> <p><i>Endpunkt unerwünschte Ereignisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung standardisierter CRF Formulare für unerwünschte Ereignisse • Verwendung standardisierter Bögen zur Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Verwendung der „Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE v3.0)“, wenn zutreffend • Training der Prüfer im Rahmen von Einzelterminen vor Ort • Ausführliche Anleitung im Prüfprotokoll zu Definition, Berichten von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <p><i>Endpunkt Patienten-berichtete Outcomes:</i></p> <p>Verwendung validierter Fragebögen (FKSI EQ-5D)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Keine.</p> <p>Die Analyse der Endpunkte Patienten-berichtete Outcomes wurde im Rahmen des Prüfprotokoll Amendments 4 (vom 16.11.2009) vor Studienbeginn ergänzt (Art der Ergänzung: Hinzufügen einer Analyse zur Zeit bis zur Verschlechterung)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung der Studie basierte auf den konfirmativen Nachweis eines Unterschieds im PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für die ursprüngliche Fallzahlschätzung wurde für den Sorafenibarm ein medianes PFS von 5 Monate und für den Axitinibarm ein medianes PFS von 7 Monate angenommen. Bei Verwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests mit Signifikanzniveau 2,5 % und einer Power von 90 %, ergab sich initial eine benötigte Fallzahl von 409 Patienten mit Progression oder Tod, welche nach Berücksichtigung von Studienabbruchern (ohne Verschlechterung im Tumorstatus) zu einer angestrebten Fallzahl von 650 Patienten führte.</p> <p>Desweiteren wurden Fallzahlüberlegungen für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben angestellt. Diese ergaben eine benötigte Fallzahl von 417 Todesfällen für den Nachweis unterschiedlicher Überlebensraten in den beiden Behandlungsgruppen. Hierfür zugrundegelegt wurde ein einseitiger Log-Rank-Test mit Signifikanzniveau 2,5 % und eine 80 % Power.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Darüber hinaus sah die statistische Studienplanung eine Zwischenauswertung vor mit dem Ziel die Sicherheit der Studienbehandlungen zu beurteilen, die Studie ggfs. wegen Aussichtslosigkeit abubrechen und die Fallzahl anzupassen.</p> <p>Um die Integrität der Studie und insbesondere das Gesamtniveau des Fehlers 1. Art zu erhalten, wurden für die Zwischen- und Endauswertung nominale Signifikanzschranken anhand einer Lan-DeMets Prozedur mit einer O'Brian Stop-Regel festgelegt.</p> <p>Darauf basierend war die Zwischenauswertung nach der Beobachtung von 204 Patienten mit Progression oder Tod geplant; für den Studienabbruch wegen Aussichtslosigkeit wurde ein nominales Signifikanzniveau von 22,93 % angesetzt. Das nominale Signifikanzniveau für die Endauswertung des PFS betrug 2,45 %.</p> <p>Die Ergebnisse der Zwischenauswertung wurden von einem von der Studiendurchführung unabhängigen Datenmonitoring-Komitee begutachtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach der Zwischenauswertung wurde die Anzahl der benötigten Patienten mit Progression und Tod auf 423 erhöht, um so auszugleichen, dass die durchgeführte Zwischenauswertung tatsächlich auf 289 verstorbenen oder progredienten Patienten beruhte.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder einer Therapie mit Axitinib oder Sorafenib zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Wirkstoff der vorausgegangenen Erstlinientherapie und dem ECOG Leistungsstatus bei Studienbeginn. Dabei wurden folgende Strata bezüglich der Vorbehandlung berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> • Erstlinientherapie mit Zytokinen • Erstlinientherapie mit Sunitinib • Erstlinientherapie mit Bevacizumab + Interferon alpha • Erstlinientherapie mit Temsirolimus
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte für alle Zentren zentral mittels IVRS. Jedem Patienten wurde bei Einschluss in die Studie eine eindeutige Identifikationsnummer zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	Es handelt sich um eine randomisiert, offene Studie. a): Die Patienten waren nicht verblindet b): Diejenigen, die die Behandlung durchführten waren nicht verblindet c) Eine verblindete Auswertung der radiologischen Bilder erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungskomitee für den primären Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	(progressionsfreies Überleben) und folgende sekundäre Endpunkte: objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistische Inferenz erfolgte mit Hilfe von stratifizierten, einseitigen Log-Rank Tests und der Darstellung von Kaplan-Meier Kurven. Alle geplanten Analysen zu den primären und sekundären Zielkriterien wurden in einem Analyseplan spezifiziert, welcher vor Durchführung der Zwischenauswertung erstellt wurde. Analysen zu Basisdaten und Wirksamkeit wurden auf einem Full-Analysis-Set (FAS), der Gesamtheit aller randomisierten Patienten, gemäß ihrer Randomisierung durchgeführt. Die Auswertung der Sicherheitsparameter erfolgte auf einem Safety Analysis Set (SA), welches alle Patienten beinhaltet, die mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben. Die für die Analyse verwendete Zuordnung der Patienten zur Behandlungsgruppe erfolgte hierbei nach tatsächlich erhaltener Therapie.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die geplanten Analysen umfassen insbesondere auch separate Analysen nach Erstlinientherapien. Vergleiche von Wirksamkeitsunterschieden zwischen den Erstlinientherapie-Strata waren jedoch nicht Teil der Studienfragestellung und dementsprechend auch nicht bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des	a) + c) Randomisierte Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib: 361 Patienten • Sorafenib: 362 Patienten b) Behandelte Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib: 359 Patienten • Sorafenib: 355 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	primären 7Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle randomisierten Patienten wurden dem Full Analysis Set (Population für die Wirksamkeitsanalyse) zugeordnet. Kein randomisierter Patient wurde von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. Aus der Population zur Analyse der Sicherheitsdaten wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nicht mindestens einmal die Studienmedikation erhielten. In der Axitinib Gruppe waren dies insgesamt zwei Patienten, je ein Patient wegen Protokollverletzung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes. In der Sorafenib Gruppe waren dies insgesamt sieben Patienten, vier Patienten wegen Protokollverletzung und drei Patienten wegen Verweigerung der Behandlung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient randomisiert: 15.09.2008 Letzter Patient randomisiert: 23.07.2010 Cut-off Datum für Endauswertung: 31.08.2010 Letzter Patient, letzte Visite: unbekannt, Studie läuft noch Die Nachbeobachtungsphase der Studie zum Gesamtüberleben ist für die Patienten für mindestens 3 Jahre geplant und noch nicht abgeschlossen (Stand: Erstellung des vorliegenden Dossiers).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



* Basis der Stratifizierung nach Vortherapie waren die IVRS Daten

Abbildung 15: Patientenfluss AXIS

Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECORD-1 (NCT00410124)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluation, inwieweit eine tägliche Behandlung mit Everolimus Wachstum und Streuung von metastatischen Nierenkarzinomen verlangsamen kann. Darüber hinaus ist die Untersuchung der Verträglichkeit ein Ziel der Studie.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie mit 2 parallelen Behandlungsarmen (Everolimus + Best supportive care (BSC) und Placebo + BSC) in einer 2:1 Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine berichtet. Aufgrund regulatorischer Anforderungen der japanischen Gesundheitsbehörden wurden zwischen September und November 2011 6 weitere japanische Patienten eingeschlossen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene Patienten (Alter: 18 - 85 Jahre) beiderlei Geschlechts mit: <ul style="list-style-type: none"> • einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenen metastasierten Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente • vorangegangener Tumorprogression unter bzw. nach einer Sunitinib- und/oder Sorafenib-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate. Andere systemische Vortherapien z. B. mit Zytokine, VEGF-Inhibitoren oder adjuvante Vakzintherapien sind erlaubt. • mindestens 1 messbaren Läsion bei Studienbeginn gemäß RECISTv1.0 • einem Karnofsky-Index von 70 % oder höher • adäquater Knochenmark-, Leber- und Nierenfunktion • einer erwarteten Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten <u>Relevante Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung mit einem mTOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhibitor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein von unbehandelter ZNS-Metastasen oder trotz entsprechender Behandlung neurologisch instabile Patienten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	76 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien und USA.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patienten nahmen gemäß ihrer Randomisierung: 1x täglich 2 Tabletten zu 5 mg (Gesamtdosis 10 mg) der Studienmedikation ein (Everolimus/Placebo) nüchtern oder zusammen mit einem leichten fettfreiem Essen ein.</p> <p>Im Falle von klinisch signifikanten hämatologischen oder anderen UEs mit einem vermuteten Zusammenhang zu Everolimus sollte die Tagesdosis anhand eines im Studienprotokoll beschriebenen Nomogramm ausgesetzt oder auf 5 mg täglich reduziert werden.</p> <p>Darüber hinaus erhielten die Patienten eine nicht näher beschriebene BSC.</p> <p>Die Studienbehandlung erfolgte verblindet für beide Behandlungsarme bis zum Eintreten einer Progression, unakzeptable Toxizitäten, Tod.</p> <p>Nach Beendigung der Studienbehandlung wurde den Patienten der Placebo-Gruppe aus ethischen Gründen eine "open-label"-Behandlung mit Everolimus angeboten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p><u>Primärer Studienendpunkt:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben. Die Bestimmung einer Tumorprogression erfolgte durch eine verblindeten, unabhängige zentrale Beurteilung radiologischer Bilder anhand von RECIST 1.0 Kriterien. Der Tumorstatus wurde innerhalb des 1. Beobachtungsjahres alle 8 Wochen, im Anschluss daran alle 12 Wochen erhoben. Die Auswahl von Ziel-Läsionen und Tumorantwort erfolgt unabhängig von der Beurteilung des Prüfarztes.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde darauf basierend als die Zeit von Randomisation bis zum erstmaligen Eintreten einer Tumorprogression oder Tod bestimmt.</p> <p><u>Sekundäre Studienendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben wird bestimmt als Zeit von Randomisation bis zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Todesdatum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechraten Tumor Ansprechraten werden in 8-wöchentlichen Abständen anhand von CT-Scans, MRIs von Brust, Abdomen oder Becken erhoben. Hinzu kommen zusätzliche Scans zur Bestätigung einer Tumorantwort innerhalb von 4-6 Wochen nach erstmaliger Beobachtung der Veränderung. • Krankheitsbezogene Symptome Krankheitsbezogene Symptome werden alle 4 Wochen mittels dem FKSI Fragebogen erhoben. • Lebensqualität Lebensqualität wird in 4-wöchentlichen Abständen des EORTC-QLQ-30 erhoben • Erhebung der Verträglichkeit Schweregrad von unerwünschten Ereignissen und Auffälligkeiten in Laborwerten werden gemäß CTCAE v3.0 eingestuft. Die Verträglichkeit wurde in den ersten 3 Monaten in 2-wöchigen Abständen, im Anschluss daran in 4-wöchigen Abständen erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung basierte auf dem konfirmativen Nachweis der Überlegenheit von Everolimus bezüglich des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Hierfür wurde eine 33 % Risikoreduktion (HR=0.67) als eine klinisch bedeutsame Verbesserung zugrundegelegt. Dies entspricht einer 50 % Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3,0 Monate im Placebo-Arm auf 4,5 Monate im Everolimusarm.</p> <p>Mit einer 2:1 Randomisierung und einem einseitigem kumulativen Signifikanzniveaus von 2,5 % werden in einem 3-stufigen gruppensequentiellen Plan zum Erreichen einer 90 % Power 290 PFS-Ereignisse benötigt.</p> <p>Mit einer angenommenen Rekrutierungszeit von 16 Monaten, einer zusätzlichen Beobachtungszeit von 5 Monaten und einer 10 % Ausfallrate werden etwa 362 Patienten</p>

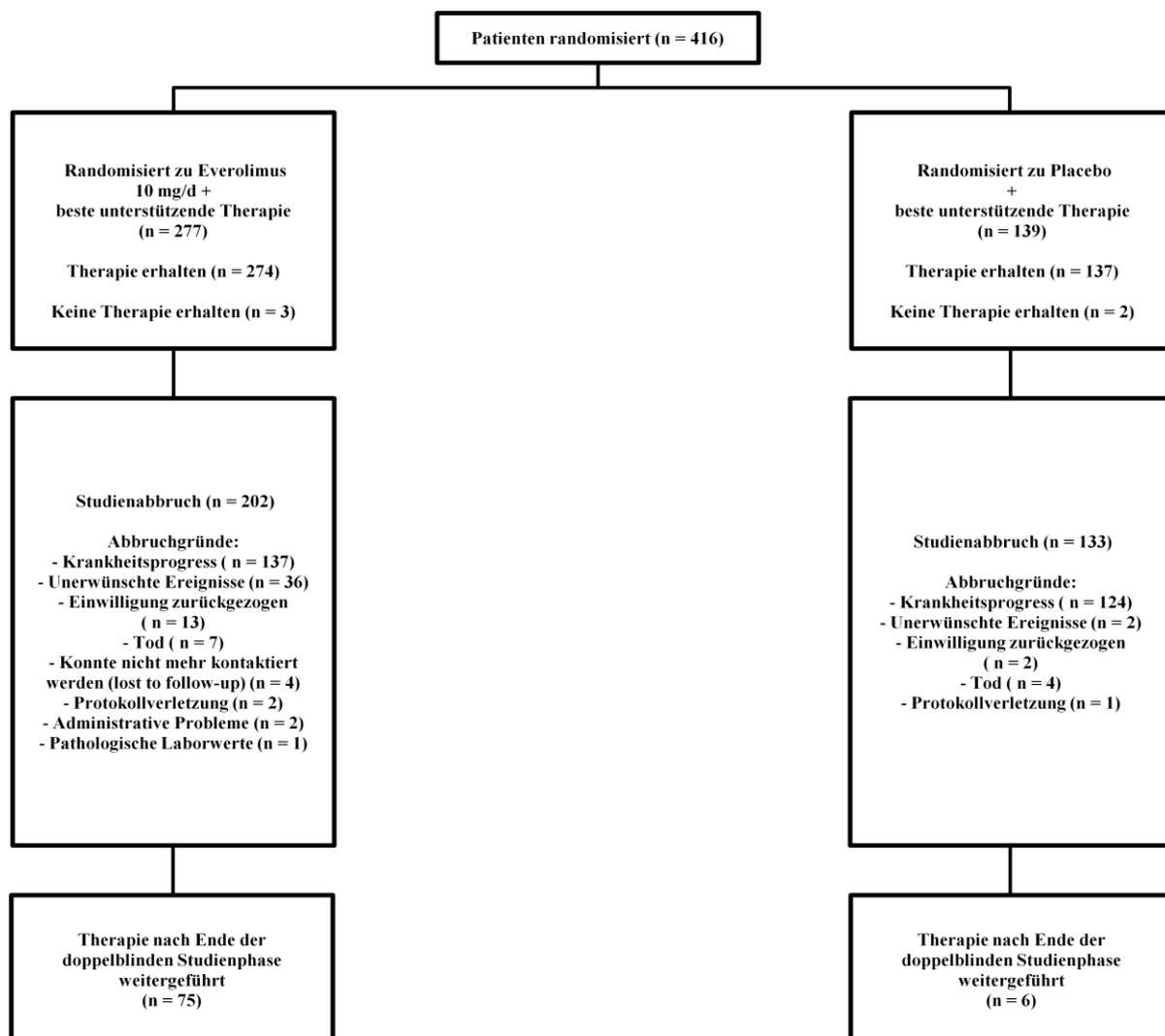
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		benötigt, um die erforderliche Zahl an PFS-Ereignisse zu erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde ein-stufiges, gruppensequentielles Design mit vorspezifizierten Stoppregeln (Lan und DeMets mit Stopregeln vom O'Brian Fleming Typ) für Futility bzw. vorzeitigen Nachweis einer Überlegenheit von Everolimus angewandt. Die 1. und 2. Zwischenanalyse wurden nach der Beobachtung von etwa 30 % bzw. 60 % der angestrebten PFS-Ereignisse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgte 2:1 mit Hilfe eines zentralen IVRS innerhalb eines validierten Computersystems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MSKCC Score und Anzahl der vorangegangenen Therapien mit VEGF-Inhibitoren) mit permutierten 6er-Blöcken in jedem Stratum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines zentralen IVRS-System.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patientengruppen erfolgte mit Hilfe eines zentralen IVRS System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines Progresses doppelblind. Nach Eintreten eines Progresses (gemäß Beurteilung des Prüfarztes) konnte der Prüfarzt eine Entblindung anfordern. Patienten der Placebo-Gruppe wurde dann eine open-label Behandlung mit Everolimus angeboten. Die Erhebung des primären Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Komitee. Die Studie wurde zum 28.2.2008 endgültig entblindet. 6 Patienten der Placebo-Gruppe waren zu diesem Zeitpunkt noch in Behandlung. Diesen wurde eine Everolimus Behandlung angeboten. Nach diesem Zeitpunkt erfolgte eine (entblindete) explorative Analyse des Gesamtüberlebens mit dem Datenstand vom 15.11.2008.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Details berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden mit Hilfe eines einseitigen Log-Rank-Tests analysiert, welcher nach MSKCC Status stratifiziert ist. HRs wurden aus einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen nach potentiellen Effektmodifikatoren (Confounders) wurden durchgeführt aber nicht weiter berichtet. Die Homogenität des Behandlungseffektes wurde anhand von vorab definierten Subgruppenanalysen nach MSKCC-Klassifikation bzw. relevanter Patientengruppen (Anzahl früherer VEGF-Inhibitoren, Alter, Geschlecht und geographische Region) untersucht.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ergebnisse nach Motzer 2010: a) + c) Randomisierte Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus + BSC: 277 Patienten • Placebo + BSC: 139 Patienten b) Behandelte Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus + BSC: 274 Patienten • Placebo + BSC: 137 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Für die Analyse der Wirksamkeit wurden alle randomisierten Patienten herangezogen. Es erhielten in der Everolimusgruppe 3 Patienten und in der Placebogruppe 2 Patienten keine Studienmedikation und wurden deshalb aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen. Nähere Details zu den Gründen für die Nichtbehandlung dieser 5 Patienten wurde nicht berichtet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: November 2006 Datenstatus 2. Zwischenauswertung (Motzer 2008): 15. Oktober 2007 Datenstatus Studienende (Motzer 2010): 28. Februar 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktualisierte Analyse Gesamtüberleben (Motzer 2010): 15. November 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde auf Empfehlung eines unabhängigen Daten-Monitoring Komitees zum Zeitpunkt der 2. Zwischenanalyse (mit 191 beobachteten PFS-Ereignissen) aufgrund eines vorzeitigen Nachweises der Überlegenheit von Everolimus durch das Studien Steering-Komitees abgebrochen.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Übersetzt aus: Motzer 2010 Figure 1 [110]

Abbildung 16: Patientenfluss RECORD-1 Studie

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TARGET (NCT00073307)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluation von Sicherheit, Wirksamkeit, Lebensqualität und Pharmakokinetik von Sorafenib in Ergänzung zu BSC bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (d.h. Metastasen oder einem nicht resezierbaren Primärtumor), welche bereits eine systemische Therapie erhalten haben.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III Studie mit 2 parallelen Behandlungsarmen (Sorafenib + BSC und Placebo + BSC) in einer 1:1 Randomisierung
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach einer geplanten Zwischenauswertung des progressionsfreien Überlebens wurde von einem unabhängigen Data Monitoring Komitee die Entblindung der Studie beschlossen, um den Patienten der Placebogruppe einen Wechsel zur Sorafenib-Gruppe anzubieten. Im Zuge dessen wurde eine zusätzliche Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des Entblindens eingeführt. Dies wurde in einem Protokoll-Amendment dokumentiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Erwachsene Patienten (Alter \geq 18 Jahre) beiderlei Geschlechts mit: <ul style="list-style-type: none"> • einem histologisch oder zytologisch nachgewiesenen metastasierten Nierenzellkarzinom • einer vorangegangenen systemischen Therapie für fortgeschrittene Erkrankungen innerhalb von 1 bis maximal 8 Monate vor Randomisierung • mindestens 1 messbaren Läsion bei Studienbeginn gemäß RECIST • einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1 • adäquater Knochenmark-, Bauchspeicheldrüsen-, Leber- und Nierenfunktion • einer erwarteten Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Relevante Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • seltene Untergruppen des Nierenzellkarzinoms wie reine papilläre Karzinome, Mischzelltumore mit vorwiegend sarkomatoiden Zellen, Ductus-Bellini-Karzinome, medulläre Karzinome oder chromophobe onkozytäre Tumore • Vorbehandlung mit Bevacizumab oder einem anderen zielgerichteten VEGF Rezeptorinhibitor • Schlechter MSKCC Risikostatus
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	117 Zentren in 19 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Ukraine, Großbritannien, Vereinigten Staaten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten nahmen gemäß ihrer Randomisierung: 2x täglich eine Tablette zu 400 mg (Gesamtdosis 800 mg) der Studienmedikation ein (Sorafenib/Placebo) ein. Ein Behandlungszyklus umfasst innerhalb der ersten 24 Wochen 6 Wochen; später dann 8 Wochen.</p> <p>Im Falle von klinisch signifikanten (gemäß CTCAE v3.0) hämatologischen oder anderen UEs mit einem vermuteten Zusammenhang zu Sorafenib konnte die Tagesdosis ausgelassen oder reduziert (auf 1 mal 400 mg täglich bzw. 1x 400 mg jeden 2. Tag) werden. Weitere Dosiserniedrigungen waren im Rahmen der Studie nicht zugelassen.</p> <p>Die Dosis durfte nach Belieben des Prüfarztes wieder auf die Anfangsdosis erhöht werden, wenn das entsprechende UE nur noch einen Schweregrad vom CTCAE Grad 1 oder niedriger aufweist.</p> <p>Darüber hinaus erhielten die Patienten eine nicht näher beschriebene BSC.</p> <p>Die Studienbehandlung erfolgte verblindet für beide Behandlungsarme bis zum Eintreten einer Progression, unakzeptable Toxizitäten, Tod.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Studienendpunkt:</u> Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben wird bestimmt als Zeit von Randomisation bis zum Todesdatum. <u>Sekundäre Studienendpunkte:</u>

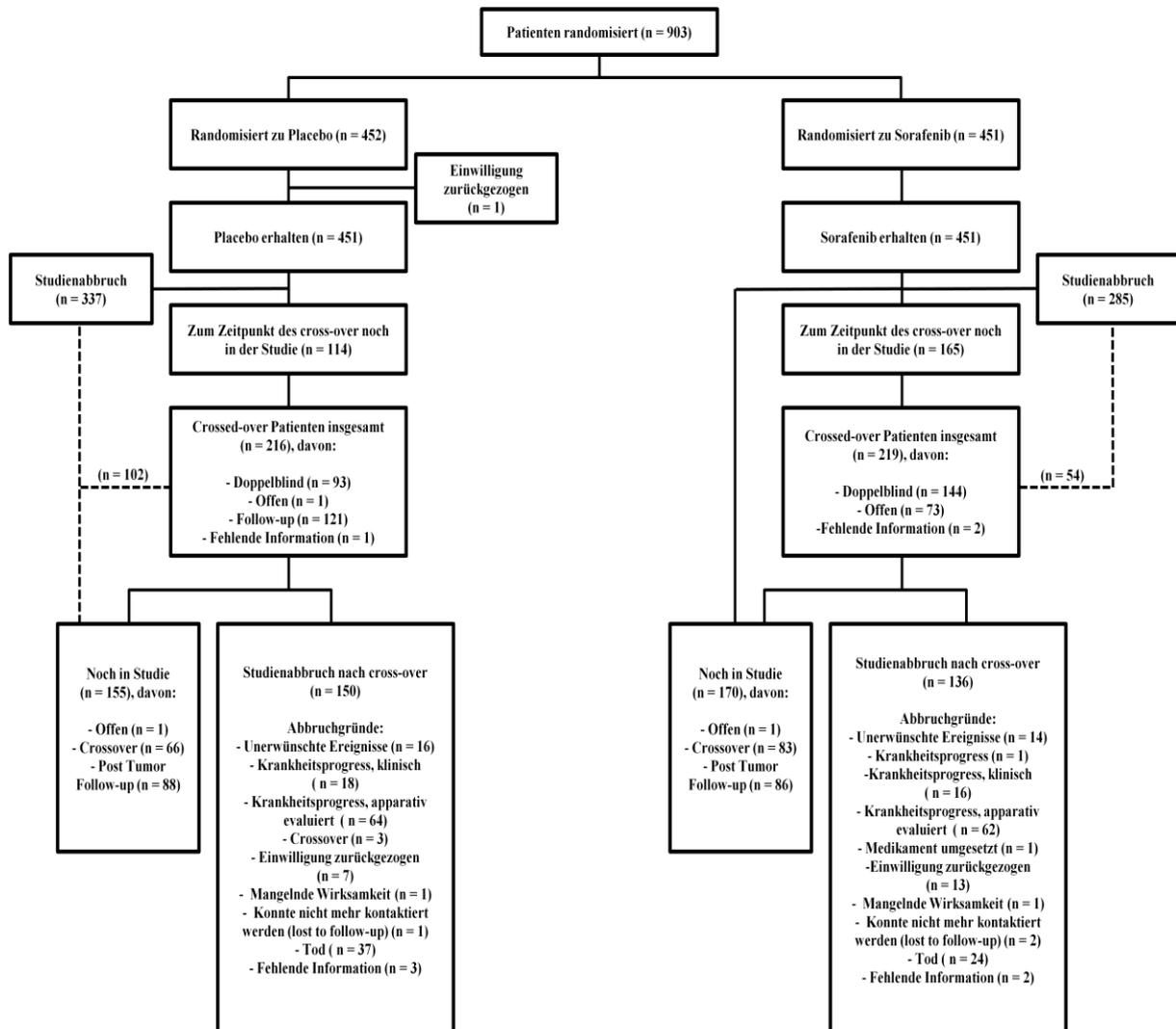
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben. Die Bestimmung einer Tumorprogression erfolgte durch eine verblindeten, unabhängige zentrale Beurteilung radiologischer Bilder anhand von RECISTv1.0 Kriterien oder eines klinisch beobachteten Progresses. Der Tumorstatus wurde innerhalb des alle 8 Wochen erhoben. Das progressionsfreie Überleben wurde darauf basierend als die Zeit von Randomisation bis zum erstmaligen Eintreten einer Tumorprogression oder Tod bestimmt. • Bestes Tumoransprechen Tumoransprechraten werden regelmäßig innerhalb der letzten 10 Tage eines Behandlungszykluses anhand von CT-Scans oder MRIs erhoben. Hinzu kommen zusätzliche Scans zur Bestätigung einer Tumorantwort nach mindestens 4 Wochen nach erstmaliger Beobachtung der Veränderung. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mit Hilfe des FKSI-10 und FACT-G (Score des körperlichen Wohlbefindens) erhoben zu Beginn eines jedes Behandlungszyklus und am Behandlungsende erhoben. Für die Analyse werden nur die Daten der ersten 5 Behandlungszyklen herangezogen. • Erhebung der Verträglichkeit Schweregrad von unerwünschten Ereignissen und Auffälligkeiten in Laborwerten werden gemäß CTCAE v3.0 eingestuft. Ein Monitoring der Verträglichkeit erfolgte in den ersten 24 Wochen 3-wöchentlich, später dann 4-wöchentlich. 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgte eine weitere Beurteilung der Toxizitäten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Fallzahlschätzung basierte auf der Annahme einer medianen Überlebenszeit von 12 Monaten in der Placebogruppe und eines 33,3 % Anstieg der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlebensrate. Bei einem angesetzten 2-seitigen Signifikanzniveau von 4 % und einer 90 % Power werden 540 dokumentierte Sterbefälle benötigt.</p> <p>Mit einer geschätzten Studiendauer von 29 Monaten (monatliche Rekrutierungsrate: 50 Patienten, Rekrutierungszeit: 17 Monate) und einer 3 % Ausfallrate an Patienten werden etwa 884 Patienten benötigt.</p> <p>Diese Fallzahl ist ebenfalls ausreichend, um mit einem 2-seitigem Signifikanzniveau von 1 % und einer Power von 90 % ein HR von 0,67 bezüglich des progressionsfreien Überlebens nachzuweisen (ohne Zwischenanalysen).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Initial wurde nach dem Eintreten von etwa 270 Sterbefällen eine geplante Zwischenanalyse (May 2005) des Gesamtüberlebens anhand einer O'Brian-Fleming α-spending Funktionen geplant. Die O'Brian-Fleming Signifikanzgrenze betrug hierfür 0,05 %.</p> <p>Für die zweite Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens betrug die O'Brian-Fleming Signifikanzgrenze 0,94 %</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung erfolgte 1:1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte 1:1 stratifiziert nach MSKCC Score (gering, intermediär) und Land in 4er-Blöcken.
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	Es wurden keine weiteren Details zur Randomisierung berichtet. Aufgrund der Stratifizierung und Verblindung wird jedoch eine zentrale Randomisierung unter Wahrung der Geheimhaltung der Behandlungsfolge vermutet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Kein Details berichtet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines Progresses doppelblind. Nach Eintreten eines Progresses (gemäß Beurteilung des Prüfarztes) konnte der Prüfarzt eine Entblindung anfordern.</p> <p>Die Beurteilung einer Tumorprogression erfolgte durch ein unabhängiges verblindetes Komitee auf der Basis von radiologischen Bildern.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie wurde im May 2005 aufgrund der Resultate einer vorab geplanten Zwischenauswertung des progressionsfreien Überlebens entblindet, um den Patienten der Placebogruppe eine Sorafenib-Therapie anbieten zu können.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Details berichtet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens erfolgte mit stratifizierten Log-Rank Tests (stratifiziert nach MSKCC Risikogruppe und Land) auf Basis aller randomisierten Patienten. Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte auf der Basis aller Patienten mit mindestens einer erhaltenen Dosis der Studienmedikation. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Tumorantwort wurde mit einem Cochran-Mantel-Haenszel Test untersucht. Alle Tests der Zwischenauswertungen wurden 2-seitig und unadjustiert durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das Gesamtüberleben wurden vorab geplante zusätzliche Cox Regressionsmodelle und Kaplan-Meier für die Stratifizierungsvariablen und Biomarker Daten durchgeführt. Zur Untersuchung eines potentiellen Überlebensvorteils nach dem Crossover wurde eine zusätzliche ITT Überlebenszeitanalyse durchgeführt, in welcher Patienten zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert wurden. Die Homogenität des Behandlungseffektes auf das progressionsfreie Überleben wurde anhand von Subgruppenanalysen nach MSKCC-Klassifikation, Alter, frühere Zytokintherapie, Existenz von Lungen- oder Lebermetastasen und die Zeit seit Diagnose berichtet.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ergebnisse nach Escudier 2009: a) + c) Randomisierte Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib + BSC: 451 Patienten • Placebo + BSC: 452 Patienten b) Behandelte Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib + BSC: 451 Patienten • Placebo + BSC: 451 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse der Wirksamkeit ein. Ein Patient der Placebogruppe zog sein Einverständnis vor Beginn der Studienbehandlung zurück. Dieser wurde aus der Analyse der Verträglichkeit ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: Dezember 2003</p> <p>1. Analyse PFS (geplant): Januar 2005 Letzter randomisierter Patient: März 2005</p> <p>1. Analyse Gesamtüberleben: Mai 2005 Ende der doppelblinden Phase zur Einführung von Crossover: Mai 2005</p> <p>2. Analyse Gesamtüberleben: November 2005 Finale Analyse Gesamtüberleben: September 2006</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Übersetzt aus: Escudier 2009 [107]

Abbildung 17: Patientenfluss TARGET Studie

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für AXIS

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: AXIS (A4061032)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [8, 9]	CSR
Statistischer Analyseplan [78]	SAP
Ergänzende Analysen [10]	ADD
Common Technical Document, Safety Summary [65]	CTD

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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:

Zuteilung erfolgte via IVRS

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Es handelt sich um eine offene Studie (CSR)

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (CSR)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

Der Studienbericht stimmt in allen relevanten Punkten mit dem Statistischen Analyseplan überein.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Durch das Fehlen einer im Studienprotokoll festgelegten fixen Studienbehandlungsdauer verbleiben die Patienten unterschiedlich lange in der Studie. Das potentielle Verzerrungspotential wird noch weiter verstärkt, als dass die Studienbehandlung zum Zeitpunkt der Endauswertung nur bei 66 % aller Patienten abgeschlossen war.

Diesem Aspekt wurde jedoch durch die Verwendung von geeigneter Zensierungsmethoden für ausgewählte Endpunkte Rechnung getragen, so dass das Verzerrungspotential endpunktspezifisch unterschiedlich zu bewerten ist und aus diesem Grund nicht zu einem globalen Verzerrungspotential der Gesamtstudie führt.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das insbesondere durch die fehlende Verblindung und die variierenden Beobachtungsdauern vorhandene Verzerrungspotential wird durch eine verblindete Erhebung ausgewählter Endpunkte, geplante Sensitivitätsanalysen und Analysemethodik (Berücksichtigung von Zensierungen) teilweise kompensiert. Das Verzerrungspotential ist somit endpunktspezifisch zu betrachten. Von einer relevanten Verzerrung aller Studienergebnisse ist deshalb nicht auszugehen.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben**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

Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Gesamtüberlebens folgte dem ITT Prinzip mit adäquaten Zensierungsverfahren für Protokollverletzer und Lost-to-follow-up Patienten

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Auswertung des Gesamtüberlebens folgte dem Analyseplan

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Die behandelnden Ärzte waren nach Beendigung der Studientherapie frei in ihrer Entscheidung bezüglich der Art weiterer systemischer Therapien. Die tatsächlich dokumentierten Folgetherapien waren für die beiden Behandlungsgruppen jedoch weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-34), so dass daraus kein Verzerrungspotential zugunsten von Axitinib zu erwarten ist.

Die herangezogene Auswertung der Gesamtüberlebenszeiten wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, zu welchem die Patienten mindestens 15 Monate in der Studie und mehr als 50 % der Patienten bereits verstorben waren.

Dadurch ist numerisch ausgeschlossen, dass sich das Studienergebnis noch durch Patienten, welche sich noch in der Studie befinden, verändern könnte.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt die fehlende Verblindung nicht zu einer relevanten Verzerrung, da dieser unabhängig ist von subjektiven Einflüssen.

B. Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionfreies Überleben

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

Verblindete Erhebung des Tumorstatus durch unabhängige Gutachter

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

im Studienbericht dargestellte Analysen folgen den im statistischen Analyseplan geplanten Analysen

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten aus einer laufenden Studie. Hierdurch besteht ein grundsätzliches Verzerrungspotential durch eine unbalancierte Zensierung von Patienten, welche gut auf die jeweilige Studientherapie ansprechen bzw. zu Studienbeginn eine gute Prognose besitzen. Relevante qualitative Veränderungen sind jedoch für die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse für die Studienpopulation nicht zu erwarten, was sich bei einer aktualisierten Analyse im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigte.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Verträglichkeit

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

es handelt sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse der Verträglichkeit wurde adäquat auf dem Safety Set ausgewertet. Diese beinhaltet alle Patienten, welche mindestens eine Studienbehandlung erhalten haben, welche gemäß der erhaltenen Studienbehandlung ausgewertet wurden.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Verträglichkeitsanalyse erfolgte dem Analyseplan

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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:

Herangezogene Endauswertung erfolgte während laufender Studie. Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich durch die unterschiedliche Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedliche Beobachtungsfenster für das Auftreten von UEs. Dies hat relevante Auswirkungen auf Inzidenzraten von UEs. Für die entsprechenden Parameter Zeit bis zum Erstauftreten eines UEs ist dieser Einfluss jedoch geringer zu werten.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die Verwendung von Inzidenzdichtenverhältnisse bei der Schätzung der relativen Erkrankungsrisiken wird die durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern entstandene Verzerrung korrigiert.

Die Kenntnis der Studienbehandlung birgt Verzerrungspotential bei Entscheidungen über Therapieabbruch bzw. -unterbrechungen.

Als Folge ist das Verzerrungspotential für die Endpunkte Inzidenzrate von Therapieunterbrechungen wegen UEs, Zeit bis zur ersten Therapieunterbrechung wegen UE, Inzidenzrate von Therapieabbrüchen wegen UE und Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines UEs aufgrund der Offenheit der Studie als *Hoch* einzustufen. Für alle anderen Parameter zur Verträglichkeit sind aufgrund der Offenheit der Studie keine relevanten Verzerrungen zu erwarten. .

B. Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Objektive Ansprechrates

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

Verblindete Erhebung des Tumorstatus durch unabhängige Gutachter

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

im Studienbericht dargestellte Analysen folgen den im statistischen Analyseplan geplanten Analysen

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Im Studienbericht dargestellte Ergebnisse basieren auf Daten aus einer laufenden Studie. Durch das Heranziehen von Daten aus einer laufenden Studie besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential. Jedoch ist dies für die objektive Ansprechrates nicht zu erwarten, da die objektive Ansprechrates das beste Ansprechen im Verlaufe einer Therapie darstellt. Dies ist im Allgemeinen zu Beginn einer Behandlung zu erwarten (andernfalls wird die Behandlung wegen Progression abgebrochen), wohingegen Verbesserungen in der Tumorantwort bei Weiterbeobachtung eines Patienten unwahrscheinlich sind.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B. Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die unverblindete Erhebung der Lebensqualität bedingt ein hohes Verzerrungspotential

Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für RECORD-1 Studie

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: RECORD-1 Studie (NCT00410124)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eintrag in clinicaltrials.gov	CT.GOV (NCT00410124) [93]
Results	Motzer 2008, Motzer 2010, Calvo 2011 [109-111]

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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:

Zuteilung erfolgte via IVRS

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Patienten waren bis zur Beendigung der Behandlungsphase verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ärzte waren bis zur Beendigung der Behandlungsphase verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben**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

Der Endpunkt wurde nur während der Behandlungsphase verblindet erhoben. Bei Eintreten eines klinischen Progresses konnte der Arzt eine Entblindung anfordern.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Bei Eintreten eines Progresses konnten die Ärzte eine Entblindung der Therapie anfordern. Patienten der Placebogruppe konnten in eine open-label Studienphase mit Everolimus eintreten (Crossover).

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Crossover der Patienten aus der Placebogruppe in den Everolimusarm.
Das Verzerrungspotential ist für den Everolimusarm der RECORD-1 Studie als niedrig anzusehen, da diese aufgrund des ITT-Prinzips nicht von einem Crossover betroffen ist.

B. Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionfreies Überleben

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

Tumorstatus wurde zusätzlich durch eine unabhängiges Gutachterkomitees bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für TARGET Studie

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: TARGET Studie (NCT00073307)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eintrag in clinicaltrials.gov	ct.gov NCT00073307 [94]
Results	Escudier 2007, Escudier 2009 [106, 107]

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es wird aufgrund der beschriebenen Stratifizierung von einer verdeckten Gruppenzuteilung ausgegangen.

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Bis zu den Hauptanalysen waren die Patienten verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bis zu den Hauptanalysen waren die Patienten verblindet.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben**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

Die Studie wurde nach einer ersten Zwischenauswertung entblindet um Patienten der Placebo-Gruppe den Wechsel zur Sorafenib Gruppe zu ermöglichen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Nach der ersten Interim-Analyse wurde die Studie entblindet. Patienten der Placebogruppe konnten danach in den Sorafenib-Arm wechseln (Crossover).

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Crossover der Patienten aus der Placebogruppe in den Sorafenib-Arm.

B. Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionfreies Überleben

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

Verblindete Erhebung des Tumorstatus durch unabhängige Gutachter

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: