

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ruxolitinib (JAKAVI[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 Kodierung A

*Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei
Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische
idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-
Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik	15
4.2.1 Fragestellung	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	17
4.2.3 Informationsbeschaffung	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	18
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	18
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	25
4.2.5.3 Meta-Analysen	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	33
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	35
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	37
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	39
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	40
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	43
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	43

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

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	44
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	44
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	44
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	44
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	45
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	45
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	48
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	49
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	49
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	50
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	51
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	51
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	51
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	52
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	52
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	53
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	54
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	54
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	55
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	56
4.4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	57
4.4.4.2	Angabe des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens.....	58
4.4.4.3	Angabe des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens für einzelne Patientengruppen	85
4.4.4.4	Charakterisierung der zur Bestimmung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens herangezogenen Studien	90
4.4.4.5	Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche	100
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	104
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	105
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	105
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	105
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	105

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen	
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	107
4.7 Referenzliste.....	109
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	112
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	126
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	128
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	129
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	130
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	131
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	145

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die bibliografische Literaturrecherche	19
Tabelle 2: Zuordnung der Studienendpunkte zu Kriterien der Patientenrelevanz	25
Tabelle 3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	41
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche....	45
Tabelle 16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	46
Tabelle 17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	46
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	47
Tabelle 19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	47
Tabelle 20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	49
Tabelle 21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	49

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen	
Tabelle 22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	50
Tabelle 23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	52
Tabelle 24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 25: Anteil der Patienten mit einem Rückgang der Splenomegalie um mindestens 35% im Vergleich zum Ausgangswert.....	61
Tabelle 26: Total Symptom Score (TSS)	65
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Veränderungen in den Symptomenangaben des MFSAF im Bereich Oberbauch und dem im MRT gemessenen Milzvolumen nach Ansprechkategorien.....	68
Tabelle 28: Subgruppenanalyse Überlebensunterschiede in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)	70
Tabelle 29: Veränderungen im QLQ-C30 in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert	72
Tabelle 30: Veränderungen im Gesamtscore des FACT-Lym im Vergleich zu Studienbeginn in der Studie COMFORT II (CINC424A2352)	73
Tabelle 31: ECOG Performance Status in der Studie COMFORT II (CINC424A2352)	77
Tabelle 32: Übersicht über den Verbleib der Patienten in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) und der Gründe für das vorzeitige Studienende	78
Tabelle 33: Darstellung der prinzipiellen Verteilung der UE in den Studien	80
Tabelle 34: Häufigste UE in beiden Studien (> 1% studienübergreifend).....	80
Tabelle 35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	89
Tabelle 36: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib.....	90
Tabelle 37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib	92
Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib	96
Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib	98
Tabelle 40: Verzerrungspotential der untersuchten Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352)	99
Tabelle 41: Charakterisierung der Studie von Abgrall et al., 2006 [5]	102
Tabelle 42: Charakterisierung der Interventionen – Studie von Abgrall et al., 2006 [5].....	103
Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie von Abgrall et al., 2006 [5]	103
Tabelle 44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie von Abgrall et al., 2006 [5]... 103	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen	
Tabelle 45 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel....	129
Tabelle 46 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	130
Tabelle 47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMFORT I (INCB 18424-351)	132
Tabelle 48 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMFORT II (CINC424A2352).....	135
Tabelle 49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abgrall 2006 [5].....	138
Tabelle 50 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in COMFORT I (INCB 18424-351).....	146
Tabelle 51 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in COMFORT II (CINC424A2352).....	168
Tabelle 52 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in Abgrall 2006.....	193

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	43
Abbildung 3: Wasserfall-Plot der Milzgrößenveränderung unter Therapie in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351).....	62
Abbildung 4: Wasserfall-Plot der Milzgrößenveränderung unter Therapie in der Studie COMFORT II (CINC424A2352).....	63
Abbildung 5: Prozentuale Veränderung des Gesamt Symptom-Scores (TSS)	65
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Patienten mit TSS-Rückgang um > 50%	66
Abbildung 7: Prozentuale Veränderung der einzelnen Symptome nach 24 Wochen Studienzeit im Vergleich zum Ausgangswert	67
Abbildung 8: Gesamtüberleben in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) nach 76 Beobachtungswochen.....	69
Abbildung 9: Unterschiede im EORTC QLQC30	71
Abbildung 10: Korrelation der Ergebnisse der Endpunkte in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)	74
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Verbesserung (linke Teilgrafik) bzw. Verschlechterung (rechte Teilgrafik) im ECOG-Performance Status.....	76
Abbildung 12: Wirksamkeit von Ruxolitinib und Placebo bei Patienten mit Anämie Grad 3 und 4.....	82
Abbildung 13: Verlauf der medianen Thrombozytenzahl während der Studie COMFORT I (INCB 18424-351).....	83
Abbildung 14: Prävalenz hämatologischer UE im Studienverlauf (COMFORT I; INCB 18424-351)	84
Abbildung 15: Subgruppenanalyse der Studie COMFORT I (INCB 18424-351).....	87
Abbildung 16: Subgruppenanalyse der Wirksamkeit in COMFORT II (CINC424A2352)	88
Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien und prospektiv vergleichenden Kohortenstudien mit Ruxolitinib bzw. den Einzeltherapien der BAT.....	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANCOVA	Analysis of Covariance; Kovarianzanalyse
ASH	American Society of Hematology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BAT	Best Available Therapy, beste verfügbare Therapie
COMFORT	CO ntrrolled MyeloF ibrosis Study with OR al JAK Inhibitor T herapy
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report, Studienabschlussbericht
CTC	Common Toxicity Criteria
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C-30	Lebensqualitätsfragebogen der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer mit 30 Punkten
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma
FDA	Food and Drug Administration; Zulassungsbehörde der USA
FOI	Freedom of Information Act
ICH-GCP	Good Clinical Practice Richtlinien der International Conference on Harmonisation
ITT	Intention to treat
JAK	Janus-Kinase
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
MF	Myelofibrose
MFSAF	Myelofibrosis Symptoms Assessment Form
MRT	Magentresonanztomographie

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

MTC	Mixed Treatment Comparison
PET-MF	Post- Essentielle Thrombocythämie Myelofibrose
PMF	Primäre Myelofibrose
PPV-MF	Post-Polycythämia vera Myelofibrose
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement System
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Total Symptom Score, additiver Score der Gesamtsymptomschwere
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlament und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs 1 der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In diesem Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens einer Therapie mit Ruxolitinib für Patienten mit Myelofibrose (primärer Myelofibrose, Post-Essentielle Thrombocythämie Myelofibrose und Post-Polycythaemia vera- Myelofibrose) abgeschätzt werden.

Datenquellen

Der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert hauptsächlich auf den Studienberichten (CSR) der beiden Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352), inklusive der Studienberichte für eine prospektiv geplante Nachanalyse der Überlebensdaten aus der COMFORT I Studie.

Des Weiteren wurden für die Darstellung der Ergebnisse der zusammenfassende Clinical Review der US-Zulassungsbehörde FDA und auf den Studienberichten basierende Publikationen herangezogen, die auf den Kongressen der ASH, der EHA und der ASCO 2011 sowie im New England Journal of Medicine 2012 veröffentlicht wurden.

Darüber hinaus wurde am 11.04.2012 eine Studiensuche im öffentlich verfügbaren Studienregister clinicaltrials.gov und dem Suchportal der WHO (apps.who.int/trialsearch) durchgeführt und am 06.06. aktualisiert. Die Datenbank clinicalstudyresults.org steht nicht mehr zur Verfügung.

Zur Identifizierung von Studien der Evidenzstufen Ib und IIb zur besten verfügbaren Therapie (BAT) wurde ebenfalls eine standardisierte systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, und den Cochrane Datenbanken durchgeführt. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 07.04.2012 und wurde am 07.06.2012 aktualisiert

Sämtliche Datenquellen sind in Kapitel 4.7 Referenzliste aufgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In einem Beratungsgespräch zur Dossiererstellung wurde durch den GBA am 21.03.2012 festgelegt, dass der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie COMFORT I (INCB 18424-351) und der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie COMFORT II (CINC424A2352) zu führen sei.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise bzw. Anhaltspunkte wurde zunächst die Methodik der beiden herangezogenen Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) anhand der in diesem Modul vorgegebenen Tabelle (Anhang 4-F) detailliert dargestellt.

Nach Definition der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene nach zuvor festgelegten Kriterien anhand der in diesem Modul vorgegebenen Fragebögen (Anhang 4-G).

Auf Studienebene wurden hier unter anderem die Aspekte Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, sowie Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung berücksichtigt. Auf Endpunktebene wurden Aspekte wie Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips und wiederum Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung in die Beurteilung einbezogen. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die im Rahmen der Informationsbeschaffung erhobenen Daten wurden einer Informationssynthese und –analyse unterzogen. Hierfür werden zum einen das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien systematisch beschrieben, zum anderen wurden die Ergebnisse der beiden Einzelstudien zusammengestellt und die vorliegenden Informationen abschließend zusammenfassend bewertet.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden gemäß den Vorgaben des GBA ausschließlich die beiden randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien eingeschlossen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Die Ergebnisse der beiden randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien für die patientenrelevanten Endpunkte wurden dann im Dossier vergleichend beschrieben. Hierzu wurden zunächst die in den Studien berichteten Endpunkte jeweils vordefinierten, patientenrelevanten Kriterien zugeordnet. Berücksichtigt wurden Veränderungen des Gesundheitszustands, der Symptomatik, das Überleben, die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen und die Korrelation der einzelnen Parameter untereinander.

Da nur zwei relevante Studien zum Vergleich von Ruxolitinib identifiziert wurden, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse zweier randomisierter, kontrollierter klinischer Studien der Phase III. In der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) erhielten Patienten, die refraktär, intolerant oder resistent auf verfügbare Therapien sind oder nach Meinung des Arztes nicht für diese in Frage kommen, doppelblind zweimal täglich entweder Placebo oder Ruxolitinib-Tabletten. Die Studie COMFORT II (CINC424A2352) war eine offene Vergleichsstudie gegen die nach Meinung des behandelnden Arztes für den Patienten aktuell beste verfügbare Therapie (BAT). Insgesamt waren die Hauptendpunkte in diesen beiden Studien Veränderung des Milzvolumens nach 24 bzw. 48 Wochen Behandlung (Rückgang der Splenomegalie) um mind. 35% gemessen im MRT sowie die Veränderung der Symptomatik anhand eines integrativen numerischen Symptom-Scores.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte waren die Auswirkungen auf die gesamte Überlebenszeit, die leukämiefreie Überlebenszeit, die erfahrene Lebensqualität und die Beeinträchtigungen durch Fatigue und Schmerzen.

Sicherheitsaspekte im Hinblick auf Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen waren zwar primäre Studienziele, aber nicht als primäre oder sekundäre Studienendpunkte definiert.

Es wird insgesamt ein zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für die MF-Patienten nachgewiesen.

Die therapeutische Bedeutsamkeit ergibt sich daraus, dass es deutschlandweit keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Myelofibrose gibt. Die bislang einzige kurative Therapieoption zur Behandlung der Erkrankung, eine Stammzelltransplantation, ist nur für wenige selektierte Patienten geeignet und zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko assoziiert. Selbst für außerhalb der Zulassung eingesetzte Substanzen liegen- mit einer Ausnahme - keine kontrollierten klinischen Studien vor.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ruxolitinib als „beträchtlich“ erfolgt aktuell anhand der Kriterien „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ und „Spürbare Linderung der Erkrankung“.

Die Abschwächung der Symptomatik wurde in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) anhand eines numerischen integrativen Summenscores (Total Symptom Score, TSS) nachgewiesen, der die charakteristischen Myelofibrosesympptome Nachtschweiß, unstillbarer Juckreiz, abdominelle Schmerzen, Schmerz linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl und Muskel- bzw. Knochenschmerzen umfasst.

Nach 24 Wochen war bei 45,9% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur bei 5,3% der Placebopatienten der sekundäre Endpunkt eines TSS-Rückgangs um 50% erreicht ($p < 0,0001$). In der Ruxolitinib-Gruppe zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten insgesamt eine Verbesserung, wobei der Rückgang im Median bei 56,2% lag. Einige Patienten waren sogar komplett symptomfrei. Im Gegensatz dazu stieg der mediane Score bei den Patienten der Placebogruppe während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums um 14,6% an.

Die Symptombesserung war jedoch nicht nur im Gesamt-Score, sondern auch parallel für jedes einzelne der untersuchten Symptome ersichtlich und mit jeweils $p < 0,01$ im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant.

Die Patienten unter Ruxolitinib erfuhren generell eine starke Besserung ihrer Symptomatik, während dies bei Placebo nicht der Fall war.

Gleichzeitig ging die Besserung der Symptomatik mit dem Rückgang des Milzvolumens einher, welcher entsprechend den Richtlinien der IWG-MRT für die Behandlung der Myelofibrose als Ansprechkriterium für Behandlungserfolg gilt und in den beiden Zulassungsstudien als primärer Studienendpunkt angesetzt wurde.

Den primären Endpunkt eines Milzvolumenrückgangs von mindestens 35% im Vergleich zum Studieneinschluss erreichten in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) 41,9% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur 0,7% unter Placebo sowie in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) 28,5% der Ruxolitinib-Patienten im Vergleich zu 0,0% derjenigen Patienten, die mit der nach Einschätzung des behandelnden Arztes besten gegenwärtig verfügbaren Therapie (BAT) behandelt wurden. Selbst bei denjenigen Patienten, die das volle Ansprechkriterium von 35 % Milzvolumenrückgang nicht erreichten, ging unter Ruxolitinib bei 180 von 186 behandelten Patienten (97%) das Milzvolumen zurück (insgesamt 295 von 301, 98%), wogegen es unter Placebo bei 76 von 106 (72%) und unter BAT bei 28 von 63 Patienten (44%) im Sinne einer Krankheitsprogression weiter zunahm.

Die Linderung der Erkrankung wurde von Patientenseite als Auswirkung auf die Lebensqualität, im Hinblick auf den Gesundheitszustand insgesamt und die Funktionalität und Belast-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
barkeit im Alltag erlebt und durch standardisierte Lebensqualitätsfragebögen (insbesondere EORTC QLQ-C30) erfasst. Sowohl der Gesamt-Gesundheitszustand als auch die sechs einzelnen Funktionalitätsgebiete des QLQ-C30 wurden unter Ruxolitinib durchgehend signifikant gebessert, im Gegensatz zu den Vergleichsarmen in Form von Placebo und BAT.

Der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens einer Behandlung mit Ruxolitinib basiert nicht auf einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu einer Vergleichstherapie. Dennoch wurde das insgesamt positive Verträglichkeitsprofil aus der Phase II-Studie in den Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) bestätigt. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Ruxolitinib sind Thrombozytopenie und Anämie, gefolgt von Kopfschmerzen und Schwindel. In Anbetracht des Wirkmechanismus von Ruxolitinib, der Hemmung von Januskinasen, und der Rolle von JAK-2 in der Hämatopoese, könnten diese Nebenwirkungen auf den Wirkmechanismus zurückgeführt werden. Sowohl Thrombozytopenie als auch Anämie waren durch Dosisanpassungen und entsprechende klinischen Maßnahmen generell gut beherrschbar, die Patienten sollten aber im klinischen Alltag in dieser Hinsicht engmaschig überwacht werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ruxolitinib stellt als erste und bisher einzige Substanz mit in klinischen Studien nachgewiesener Wirksamkeit eine fundamentale Erweiterung des Therapiespektrums für die Behandlung der Splenomegalie und andere assoziierte Symptome der Myelofibrose dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für MF-Patienten beträchtlich. Diese Einstufung begründet sich auf die erwiesene Reduzierung der Symptomlast, einschließlich der Splenomegalie, und die damit einhergehende Linderung der Erkrankung bei adäquater Verträglichkeit. Hinzu kommen Hinweise auf eine Reduktion der krankheitsbedingten Mortalität, zu deren Stützung jedoch noch die im Prüfplan vorgesehene Auswertung der Daten nach 144 Wochen benötigt wird. Ruxolitinib bietet insgesamt eine einfache und wirksame orale Therapieoption für MF-Patienten.

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

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

Ruxolitinib (JAKAVI®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („*orphan drug*“) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (EMA 2009), dessen Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die arzneimittelrechtliche Zulassung als belegt. Nach § 35 a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V müssen für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Daher bedarf es keiner Ausführungen in Modul 4.

Auch nach Auffassung des G-BA ist insoweit nur Abschnitt 4.4.4 des Moduls 4 auszufüllen.

Soweit im Folgenden dennoch in den einzelnen Abschnitten des Moduls 4 Aussagen gemacht wurden, erfolgen sie freiwillig und stellen keine Anerkennung einer Rechtspflicht zum Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

In diesem Dossier wird das Ausmaß des Zusatznutzens einer Therapie mit Ruxolitinib für Patienten mit Myelofibrose (primärer Myelofibrose, Post- Essentielle Thrombcoythämie-Myelofibrose und Post-Polycythämia vera- Myelofibrose) **nachgewiesen**.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
In die Bewertung werden erwachsene Männer und Frauen eingeschlossen, die an primärer Myelofibrose, Post Essentielle Thrombocythämie-Myelofibrose oder Post Polycythaemia Vera-Myelofibrose erkrankt sind.

Intervention ist die Behandlung mit Ruxolitinib-Tabletten. Als Vergleichstherapie wird Placebo und die nach Meinung des behandelnden Arztes aktuell beste verfügbare Therapie (BAT) für den Patienten betrachtet.

Endpunkte für die Bewertung sind die Veränderung des Milzvolumens nach 24 bzw 48 Wochen Behandlung (Rückgang der Splenomegalie), die Veränderung der Symptomatik (Nacht-schweiß, Fieber, Oberbauchbeschwerden, Juckreiz, linksseitige Schmerzen unter den Rippen, Muskel- und Knochenschmerzen und Völlegefühl), Auswirkungen auf die gesamte Überlebenszeit, die leukämiefreie Überlebenszeit, die erfahrene Lebensqualität und Endpunkte zur Beurteilung der Sicherheit.

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.

In einem Beratungsgespräch zur Dossiererstellung wurde durch den GBA am 21.03.2012 festgelegt, dass der Nachweis für das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien COMFORT I (INCB-1) und COMFORT II (CINC424A2532) zu führen sei.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen *auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche ist für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib nicht erforderlich, da in einem Beratungsgespräch zur Dossiererstellung durch den GBA am 21.03.2012 festgelegt wurde, dass der Nachweis für das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) zu führen sei.

Zur Identifizierung publizierter Studien der Evidenzstufen Ib und Iib (randomisierte klinische Studien und prospektiv vergleichende Kohortenstudien) zu den einzelnen BAT-Therapien und der Vollständigkeit halber auch für Ruxolitinib wird für die Indikation Myelofibrose (PMF, PPV-MF, PET-MF) dennoch eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Recherche erfolgt jeweils in den vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) angebotenen Versionen der Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database und Medline. Die Suchstrategien in den Reviewdatenbanken erfolgt nur nach Indikation. Die Recherche in Medline und Embase wird in Blöcken (Indikation, Behandlung, Studientyp) aufgebaut. Dazu werden aktuelle validierte Filter verwendet (siehe Anhang 4-A). Für jede Datenbank wird eine eigene, adaptierte Suchstrategie angewendet. Die Suche umfasst den Zeitraum bis zum 07.04.2012 ohne Einschränkung des Suchbeginns. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die bibliografische Literaturrecherche sind in Tabelle 1 dargestellt. Am 07.06.2012 wurde die bibliografische Literaturrecherche aktualisiert. Dazu wurde die Suche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase und Medline auf den Zeitraum 07.04.2012 – 07.06.2012 eingeschränkt. Die Reviewdatenbanken Database of Abstracts of Reviews of Effect, Cochrane Database of Systematic Reviews und National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database werden nicht aktualisiert, sondern in regelmäßigen Abständen komplett neu aufgespielt. Deshalb wurde die Suche in diesen Datenbanken erneut ohne Einschränkung des Suchbeginns durchgeführt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die bibliografische Literaturrecherche

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit primärer Myelofibrose, Post-Essentieller Thrombocythämie Myelofibrose oder Post-Polycythaemia vera

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

		Myelofibrose
E2	Intervention/Vergleichstherapie	Ruxolitinib Placebo Einzeltherapien der BAT Hydroxyurea Prednison Epoetin alfa Anagrelid Methylprednisolon Thalidomid Mercaptopurin Danazol Lenalidomid Pegasys Melphalan Acetylsalicylsäure Cytarabin Interferon alpha Prednisolone Thioguanin Colchicin
E3	Patientenrelevante Endpunkte	Allgemeinsymptome (z.B. Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Juckreiz) Lebensqualität (z.B. EORTC QLQ-C30, ECOG Performance Status) Reduktion des Milzvolumens Unerwünschte Ereignisse (z.B. Anzahl UE, SUE, Behandlungsabbrüche aufgrund UE)
E4	Studientypen	RCTs und prospektiv vergleichende Kohortenstudien
E5	Sprachen	Englisch, Deutsch
Ausschlusskriterien		
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	
A3	Studien an gesunden Probanden	

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.

Primäres Ziel der Suche in Studienregistern ist die Identifizierung von nicht publizierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib in der Indikation Myelofibrose (PMF, PPV-MF, PET-MF). Es wird nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Ferner wird nach abgeschlossenen Studien mit BAT Therapien gesucht, um die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche sicherzustellen.

Die Suche wird entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern „clinicaltrials.gov“ und über das ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO) separat durchgeführt. Das Studienregister clinicalstudyresults.org steht nicht mehr zur Verfügung. Die detaillierte Suchstrategie wird in Anhang 4-B dokumentiert.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Die Selektion relevanter Studien der ergänzend durchgeführten bibliografischen Recherche (Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) erfolgt parallel durch zwei Personen unabhängig voneinander anhand der im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.3.2). Voneinander abweichende Meinungen im Selektionsprozess werden durch Diskussion aufgelöst, im Zweifel werden Studien zunächst eingeschlossen.

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 0):

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt separat für jede Studie auf Studienebene und auf Endpunktebene. Die Bewertung erfolgt entsprechend der oben genannten Methodik anhand der Fragebögen in Anhang 4 G. Folgende studienspezifische Endpunkte werden bewertet:

COMFORT I (INCB 18424-351)

- Milzvolumen (basierend auf MRT)
- Symptomatik (TSS aus dem Patientenfragebogen MFSAF,)
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Patientenfragebögen, ECOG-Status)
- UE (basierend auf Arzterhebung)

Anmerkungen:

Die Endpunkte „Gesamt-Überleben“ und „Leukämiefreies Überleben“ wurden für die Studie COMFORT I (INCB 18424-351) nicht bewertet. Grund: Da die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Primäranalyse am Leben war, waren zu wenig Ereignisse eingetreten, um einen Medianwert für diese Endpunkte zu berechnen.

COMFORT II (CINC424A2352)

- Milzvolumen (basierend auf MRT); diese Bewertung gilt auch für die daraus abgeleiteten Endpunkte Ansprechdauer und progressionsfreies Überleben
- Überleben (Leukämiefreies Überleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben)
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, FACT-Lym Patientenfragebögen, ECOG)
- UE (basierend auf Arzterhebung)

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Darstellung der beiden randomisierten, kontrollierten Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) erfolgt in Kapitel 4.4.4 (Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden) anhand der in Kapitel 4.3.1 vorgegebenen Tabellen (Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39).

Zusätzlich wird für jede der beiden Studien separat Tabelle 47 und Tabelle 48 in Anhang 4-F ausgefüllt. Darin werden entsprechend dem CONSORT-Statement die folgenden Items (2b-14) spezifiziert: Studienziel, Studiendesign, relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn, Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien, Studienorganisation und Orte der Studierendurchführung, Interventionen, Zielkriterien (primäre und sekundäre), Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, Fallzahl und Fallzahlbestimmung, Erzeugung der Randomisierung, Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung, inklusive Einzelheiten, Geheimhaltung der Behandlungsfolge, Durchführung der Zuteilung, Verblindung, statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien, weitere Analysen, Resultate, Patientenfluss, Anzahl der Studienteilnehmer pro Behandlungsgruppe, Informationen über den Zeitraum der Studienaufnahme und Studienende.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und 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 Ergebnisse erfolgt in Kapitel 4.4.4, da die Myelofibrose ein seltenes Leiden ist. Dort werden die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten (Verringerung der Milzgröße, Rückgang der Symptomatik, Erfassung der Lebensqualität, Verlängerung der Überlebenszeit, Nebenwirkungsprofil) ausführlich dargestellt.

Die Zuordnung der Studienendpunkte zu den Kriterien der Patientenrelevanz wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zuordnung der Studienendpunkte zu Kriterien der Patientenrelevanz

Kriterium	Studienendpunkt
Verbesserung des Gesundheitszustands	Milzvolumen, TSS (MFSAF2.0)
Verkürzung der Krankheitsdauer	Nicht zutreffend, da nichtkuratives Behandlungsziel
Verbesserung der Lebensqualität	EORTC QLQ C30, Fact Lym, ECOG Performance Status
Verlängerung des Lebensdauer	Gesamtmortalität, progressionsfreie Überlebenszeit, leukämiefreie Überlebenszeit

Verringerung von Nebenwirkungen	Nicht zutreffend; das Nebenwirkungsprofil wird ergänzend dargestellt
---------------------------------	--

Patientenrelevanz des Endpunktes Milzgrößenreduktion

Die Milzgröße korreliert mit der Krankheitslast und den Allgemeinsymptomen [6]. Patienten werden durch ein zusätzliches Gewicht von bis zu 10 kg belastet. Eine massiv vergrößerte Milz ist durch die Bauchdecke nach außen sichtbar und drückt gleichzeitig auf innere Organe (Magen, Darm, Lunge). Neben Schwierigkeiten bei Alltagstätigkeiten wie z.B. Sitzen, Gehen und Beugen führt eine vergrößerte Milz bei Mahlzeiten durch Druck auf den Magen zu einem vorzeitigen Sättigungsgefühl. Weiterhin kann arterieller Bluthochdruck entstehen oder verstärkt werden. Betroffene erleben dies als Beeinträchtigung des Gesundheitszustands. Folglich ist eine Änderung des Milzvolumens patientenrelevant.

Patientenrelevanz des Endpunktes Total Symptom Score

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Sie bedeuten für ihn sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, als auch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität. Deswegen ist die Symptomatik ein patientenrelevanter Endpunkt. Zur exakten Erfassung der Symptomatik wurde in der COMFORT I-Studie der speziell auf die Symptome der MF zugeschnittene Fragebogen Myelofibrosis Symptoms Assessment Form MFSAF eingesetzt, der die patientenrelevanten und krankheitscharakteristischen Symptome erfasst und quantifiziert. Aus dem numerischen Score (0-10) für jedes der sechs Einzelsymptome wird durch Addition ein Gesamtscore (TSS) berechnet, der die Krankheitslast wiedergibt.

Das siebte MFSAF-Item „Inaktivität“ wurde auf Vorschlag der FDA hin nicht als Symptom gewertet, da Inaktivität eine Folge der eigentlichen Symptome ist. Der MFSAF wurde in der COMFORT I (INC-351) Studie konfirmatorisch validiert (u.a. durch Korrelation mit den Skalen EORTC-QLQ-C30, PROMIS Health Assessment Questionnaire, PROMIS Fatigue Scale und Brief Pain Inventory), sowie in publizierten Studien durch Korrelationen mit anderen Instrumenten und einschlägigen Subskalen validierter Instrumente wie z.B. des QLQ-C30 validiert [1,2].

Patientenrelevanz der Endpunkte zur Lebensqualität

Die Lebensqualität stellt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf den Alltag des Patienten und sein Empfinden dar. Somit ist sie unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mittels des ECOG Leistungsstatus, des validierten, und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen in zahlreichen Sprachen erhältlichen Lebensqualitätsfragebogens QLQ-C30 der EORTC und des ebenfalls validierten FACT-Lym Fragebogens [3].

Patientenrelevanz der Endpunkte Gesamtüberleben, leukämiefreies Überleben und Progressionsfreies Überleben

Prinzipiell ist die Patientenrelevanz dieser Endpunkte unbestritten. Da jedoch in den eingeschlossenen Studien zum Zeitpunkt der Primäranalysen erst wenige Patienten verstorben waren, und somit keine ausreichenden Daten zur evidenzbasierten Darstellung eines Überlebensunterschiedes vorliegen, werden diese Endpunkte nur kurz dargestellt.

Patientenrelevanz der Endpunkte zu Sicherheit/Verträglichkeit/UE

Da onkologische Patienten, unter ihnen Myelofibrose-Patienten, meist schon krankheitsbedingt unter Basissymptomen leiden, werden nicht UE an sich als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, sondern Veränderungen unter Behandlung. Dies betrifft in diesem Dossier in erster Linie die Symptome/UE/potentiellen Nebenwirkungen Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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 verwendet⁵ werden.

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

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt.

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.

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

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

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

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens).

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

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

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genauere 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.*

Indirekte Vergleiche konnten nicht durchgeführt werden.

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)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 3 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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

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

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

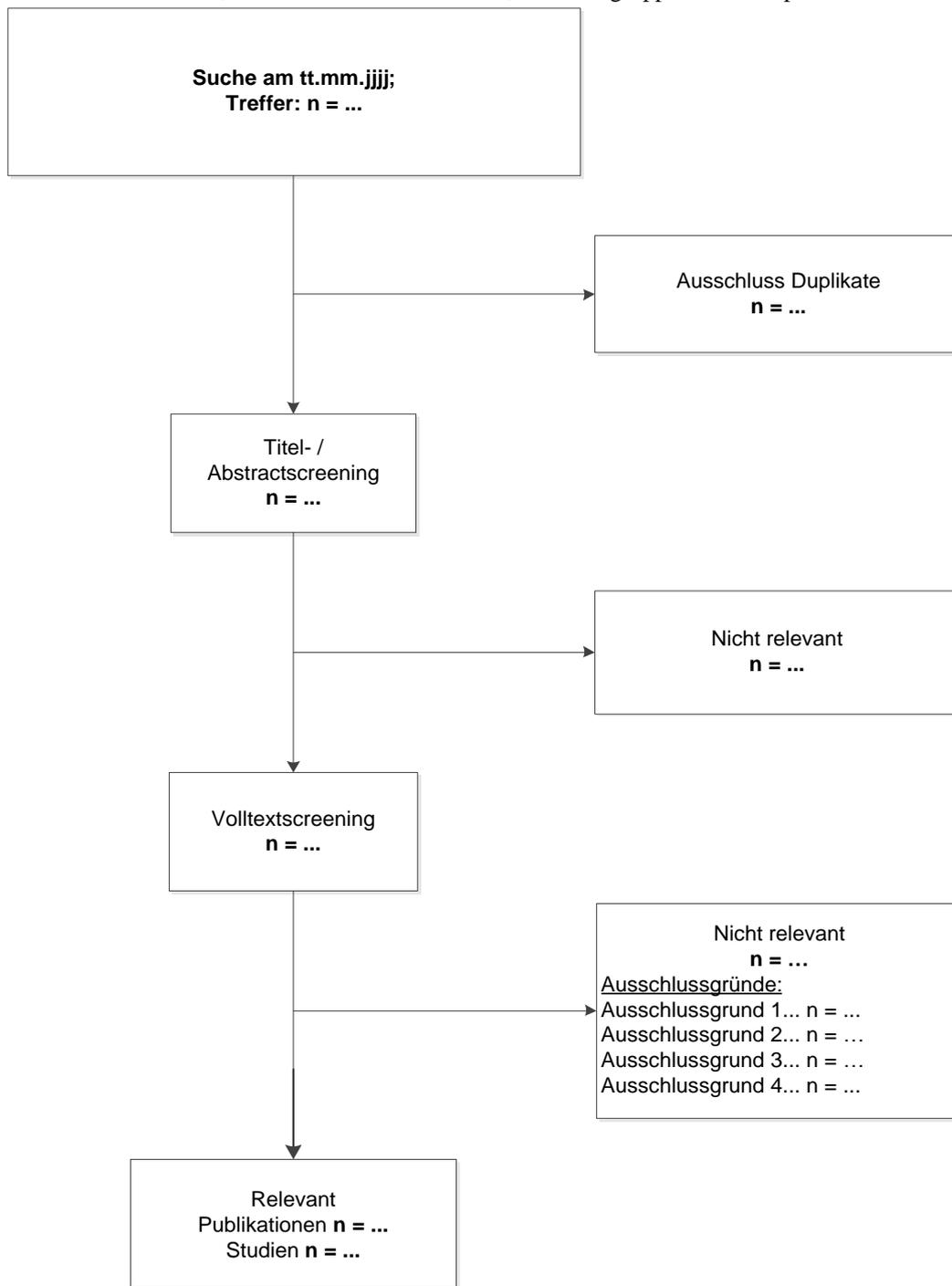


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
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 3) 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 5: 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)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	nein

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 6: 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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 10: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- 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 12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
<Abbildung Meta-Analyse>

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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 15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 16: 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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

Tabelle 17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung 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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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 19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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:

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

- *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.*

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 20: 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 21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 22: 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

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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*

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3 Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Siehe Kapitel 4.4.4. (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3, das an dieser Stelle zusammengefasst werden soll, Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Siehe Kapitel 4.4.4 (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3, das an dieser Stelle zusammengefasst werden soll, Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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 24: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Siehe Kapitel 4.4.4 (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens). Für diese Arzneimittel ist anstelle von Kapitel 4.3, das an dieser Stelle zusammengefasst werden soll, Kapitel 4.4.4. auszufüllen.

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.

JAKAVI® ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („orphan drug“) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (EMA 2009), dessen Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. € nicht übersteigt. Nach § 35a Abs. 1 S. 10 2. Hs. SGB V muss der pharmazeutische Unternehmer eines zugelassenen orphan drug Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorlegen. Im Umkehrschluss muss der pharmazeutische Unternehmer eines zugelassenen orphan drug im Nutzenbewertungsdossier nur noch die Angaben nach § 35a Abs. 3 Nr. 1, 4-6 SGB V, also zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, zur Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu den Kosten der Therapie für die Gesetzliche Krankenversicherung sowie zur Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung übermitteln. Damit verstößt § 12 Nr. 1 S. 2 Kapitel 5 VerfO G-BA gegen diese gesetzliche Regelung, wenn es vom pharmazeutischer Unternehmer eines zugelassenen orphan drug verlangt, das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen. Der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens setzt nämlich stets den Nachweis eines Zusatznutzens voraus, der jedoch nach dem klaren Wortlaut des § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V gerade nicht zu führen ist (näher, auch mit weiteren Argumenten Burgard 2012) [21].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Die folgenden Ausführungen zum Ausmaß des Zusatznutzens dienen allein der Erfüllung der Pflicht zur Vorlage eines vollständigen Dossiers im Verständnis des G-BA, stellen aber keine Anerkennung einer Rechtspflicht zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

In einem Beratungsgespräch zur Dossiererstellung wurde durch den GBA am 21.03.2012 festgelegt, dass der Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ruxolitinib anhand der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien COMFORT-I (INCB18424-351) und COMFORT-II (CINC424A2352) zu führen sei.

4.4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Selbst wenn man – entgegen § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 2 SGB V – auf der Grundlage von § 12 Nr. 1 Satz 2 Kap. 5 Verfo G-BA Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens verlangen will, so sind jedenfalls keine Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise erforderlich, weil § 12 Nr. 1 Satz 1 Hs. 2 Kap. 5 Verfo G-BA eine Vorlagepflicht für Nachweise gemäß § 5 Abs. 4 Kap. 5 Verfo G-BA explizit ausschließt. Die folgenden Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise dienen allein der Erfüllung der Pflicht zur Vorlage eines vollständigen Dossiers im Verständnis des G-BA, stellen aber keine Anerkennung einer Rechtspflicht zu diesen Ausführungen dar.

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ruxolitinib sind die beiden Zulassungsstudien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352). Beide Studien sind prospektive randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudien der Phase III mit ausreichender Fallzahl, die nach den Standards der ICH-GCP geplant und durchgeführt wurden. COMFORT I (INCB 18424-351) ist eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie, COMFORT II (CINC424A2352) eine aktiv kontrollierte Vergleichsstudie gegen die beste verfügbare Therapie. Die beste verfügbare Therapie bestand aus einer Vielzahl verschiedener Therapien, weshalb eine Verblindung nicht möglich war. Die Charakteristika dieser beiden Studien werden analog zu Kapitel 4.3.1 in Kapitel 4.4.4.4 beschrieben. In beiden Studien wurden die Analysen nach dem ITT- Prinzip durchgeführt.

Die Studien umfassen mit über 500 MF-Patienten aus Europa, Amerika und Australien in Anbetracht der publizierten Prävalenz von MF mit 2,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern ein repräsentatives Spektrum [4].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Beide Studien wurden von der FDA als qualitativ hochwertig eingestuft. Die Methodik der Bewertung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist in Kapitel 4.2 dargestellt.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird als niedrig eingeschätzt. Als Endpunkte wurden mit der Veränderung des Milzvolumens, den subjektiven Patiententagebüchern und den validierten Lebensqualitätsfragebögen sowohl objektiv messbare Parameter als auch patientenrelevante Ergebnisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Ergebnisse für sämtliche Wirksamkeitsendpunkte waren untereinander ähnlich, sowohl im Vergleich gegen den Kontrollarm als auch innerhalb des Ruxolitinib-Armes in Bezug auf das Ausmaß des klinischen Ansprechens. Die Validität der herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als hoch einzuschätzen.

Die Evidenzstufe für die beiden COMFORT-Studien als qualitativ hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien ist insgesamt als Evidenzgrad 1b einzustufen.

Neben einer hohen internen Validität bestand aufgrund der Praxisnähe des Studiendesigns und der Repräsentativität der eingeschlossenen MF-Population ebenfalls eine hohe Übertragbarkeit auf die Behandlungssituation im klinischen Alltag.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens ist daher unter Berücksichtigung der Aspekte Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte, sowie der Evidenzstufe 1b als sehr hoch einzuschätzen.

4.4.4.2 Angabe des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Bisher gibt es in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung der Splenomegalie oder der konstitutionellen Symptome für Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF). In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) behandelten die Ärzte die Patienten der Kontrollgruppe mit der nach ihrer Einschätzung besten verfügbaren Therapie (BAT). Die BAT repräsentiert also die in der klinischen Praxis übliche Behandlung. In der systematischen bibliografischen Recherche (Kapitel 4.4.4.5) konnte zu den Einzeltherapien der BAT neben den Ruxolitinib Zulassungsstudien – abgesehen von einer Ausnahme (Abgrall et al, 2006; [5]) – keine weitere Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach. Mit der Studie von Abgrall et al. 2006 [5] sollte geprüft werden ob Thalidomid 100 mg Kapseln besser wirksam in der Behandlung anämischer PMF-Patienten ist als Placebo. Thalidomid war Placebo in dieser Studie bei der Behandlung der Anämie von PMF-Patienten nicht überlegen. Thalidomid führte auch nicht zu einer Verkleinerung der Milz oder im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung konstitutioneller Symptome. Für keine der BAT-Therapien konnte die systematische Literaturrecherche RCTs oder prospektivprospektiv vergleichende Kohortenstudien identifizieren, die Wirksamkeit und Sicherheit der BAT bei der Behandlung der PMF, PET-MF oder PPV-MF nachweisen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Somit spiegelt das Fehlen zugelassener Medikamente in dieser Indikation die spärliche Evidenz (Grad Ib oder Iib) zu den derzeit benutzten Therapien (BAT) wider.

Ruxolitinib ist gegenwärtig die einzige medikamentöse Therapie, für die Wirksamkeit, Sicherheit und ein patientenrelevanter Zusatznutzen bei der Behandlung von Patienten mit Myelofibrose (PMF, PET-MF, PPV-MF) nachgewiesen ist.

Daraus folgt unmittelbar die therapeutische Bedeutung von Ruxolitinib für Patienten mit Myelofibrose und Splenomegalie oder konstitutionellen Symptomen.

Ziel dieses Dossiers war es, das Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens zu bewerten.

Es wurde insgesamt ein zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse beträchtlicher Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen der primären Myelofibrose (chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose MF-Patienten festgestellt.

Gemäß Nutzenverordnung liegt ein ‚beträchtlicher Zusatznutzen‘ vor, wenn gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens (= patientenrelevante therapeutische Effekte) erreicht wird, insbesondere:

- a) Abschwächung schwerwiegender Symptome
- b) Moderate Verlängerung der Lebensdauer
- c) Spürbare Linderung der Erkrankung
- d) Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder
- e) bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen

Zur Einstufung des Zusatznutzens als „beträchtlich“ ist dabei nicht erforderlich, dass sämtliche Kriterien a) bis e) gleichzeitig erfüllt sind („oder“-Verknüpfung der Kriterien). Der Nachweis des beträchtlichen Zusatznutzens für Ruxolitinib erfolgt aktuell anhand der Kriterien a) und c).

Da es bisher keine zugelassene wirksame Therapie zur Behandlung der Splenomegalie und der verschiedenen Subtypen der Myelofibrose gibt, ist die Grundvoraussetzung „bisher nicht erreicht“ grundsätzlich erfüllt.

Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem nachhaltigen Rückgang der krankhaften Milzvergrößerung bei fast allen mit Ruxolitinib-behandelten Patienten sowie aus der Halbierung bzw. deutlichen Reduktion der belastenden Krankheitssymptomatik bei allen untersuchten typischen Symptomen (Nachtschweiß, Fieber, Oberbauchbeschwerden, Juckreiz, linksseitige

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Schmerzen unter den Rippen, Muskel- und Knochenschmerzen und Völlegefühl), die die Alltags- und Berufstauglichkeit der Patienten beeinträchtigen.

Diese Effekte wirken sich in einer nachhaltigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und einer deutlich erhöhten Lebensqualität aus.

Tendenzen zur Verlängerung der Lebensdauer im Vergleich zu BAT konnten statistisch nur partiell belegt werden, da unter offener Therapie mit Ruxolitinib die Mehrzahl der Patienten zum Analysezeitpunkt am Leben war.

Im Folgenden werden für jedes oben aufgeführte Kriterium a) bis e) die Ergebnisse der klinischen Studien zusammengefasst.

a) Abschwächung schwerwiegender Symptome

a1) Splenomegalie

Bei der Myelofibrose wird mit der Fibrosierung des Knochenmarks die Blutbildung zunehmend in die Milz verlagert, die sich in Folge dessen massiv vergrößert. Zu Studienbeginn betrug das Milzvolumen bei den Teilnehmern beider Studien median ca. 2600 cm³, wogegen im Normalfall das Milzvolumen bei 150-250 cm³ liegt. Art und Ausprägung der klinischen Symptome sind mit der Milzgröße korreliert [6]. Während im klinischen Alltag die Milzlänge durch Palpation verfolgt wird, wurde in den vorliegenden Studien aus Gründen der Objektivierbarkeit das Milzvolumen herangezogen, das auf MRT-Aufnahmen durch einen verblindeten Auswerter ohne subjektive Einflüsse zentral evaluiert wurde.

Als klinisches Ansprechen wird nach den Kriterien der IWG-MRT eine Reduktion der ertasteten Milzlänge um mindestens 50% bewertet [7]. Dem entspricht rechnerisch ein Volumentrückgang um ca. 35%. Daher wurde dieser Wert zur Dichotomisierung der Patienten in Responder und Non-Responder angesetzt. Wahl und Validität von Parameter und Wert werden im Kapitel 8.5.1.3.1 des CSR INCB 18424-351 diskutiert und mit der erfolgreichen Zulassung durch FDA und EMA bestätigt.

Der Zusatznutzen von Ruxolitinib bemisst sich zum einen aus dem hohen Anteil der Patienten, die unter Ruxolitinib dieses Kriterium erreichten, im Vergleich zur Wirkungslosigkeit von Placebo und Vergleichstherapie, wie aus Tabelle 25 ersichtlich.

Tabelle 25: Anteil der Patienten mit einem Rückgang der Splenomegalie um mindestens 35% im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	Ruxolitinib	Vergleich	P-Wert
COMFORT I (INCB 18424-351)	(n =155)	Placebo (n=154)	
(nach 24 Wochen)	41,9% (65 Pat.)	0,7% (1 Pat.)	p<0,0001
COMFORT II (CINC424A2352)	(n =144)	BAT (n=72)	
(nach 48 Wochen)	28,5% (41 Pat.)	0,0% (0 Pat)	p<0,0001
(nach 24 Wochen)	31,9% (46 Pat)	0% (0 Pat)	p<0,0001

Quelle: CSR INCB 18424-351 S. 89 und CSR CINC424A2352 S. 122 und 123

Zum anderen zeigt sich der Zusatznutzen von Ruxolitinib daran, dass nicht nur Patienten profitierten, die dieses Ansprechkriterium voll erfüllten, sondern dass insgesamt bei 295 der 301 (98%) in beiden Studien mit Ruxolitinib-behandelten Patienten ein Rückgang des Milzvolumens nachgewiesen wurde. In den Wasserfall-Plots ist die Reduktion des krankhaft vergrößerten Milzvolumens für die mit Ruxolitinib-behandelten Patienten im Vergleich zur Zunahme des Milzvolumens unter Placebo (Abbildung 3) und BAT (Abbildung 4) deutlich erkennbar.

In der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) wurde unter Ruxolitinib das Milzvolumen im Vergleich zu Studienbeginn median um 33% reduziert, während es bei Placebopatienten median um 8,5% anstieg (CSR INCB 18424-351 S. 6).

Die beiden Patienten, bei denen in dieser Studie das Milzvolumen nicht abnahm, wurden aufgrund von Thrombozytopenie mit einer stark reduzierten Dosis von jeweils 2 x 5 mg Ruxolitinib behandelt, die deutlich unter den empfohlenen Dosen von 2 x 15 mg bzw. 2 x 20 mg liegt. (CSR INCB 18424-351 S.89).

Der einzige Patient, der in COMFORT I (INCB 18424-351) unter Placebo einen Rückgang des Milzvolumens um 35% erreichte, verstarb bereits wenige Tage danach. Möglicherweise handelte es sich bei ihm nicht um ein echtes klinisches Ansprechen, sondern um einen Milzinfarkt bei Krankheitsprogression (CSR INCB 18424-351 S.87).

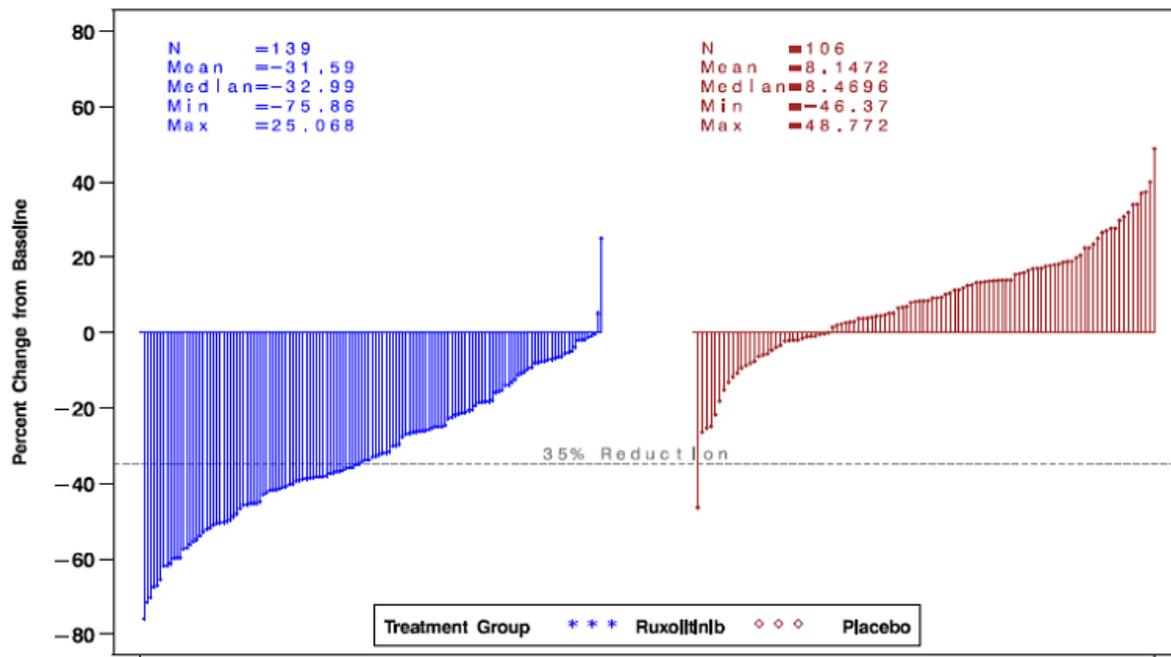


Abbildung 3: Wasserfall-Plot der Milzgrößenveränderung unter Therapie in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)

Links (blau): Ruxolitinib, rechts (rot): Placebo. Aufgetragen ist auf der Y-Achse die stärkste prozentuale Veränderung im Studienverlauf bis Studienwoche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, geordnet nach Größe. Jede Linie entspricht einem Patienten. Quelle: Figure 5 CSR INCB 18424-351, Seite 90.

In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) erreichten insgesamt 97,1% der Ruxolitinib-Patienten im Studienverlauf an mindestens einem Messzeitpunkt eine Milzvolumenreduktion unter den Ausgangswert. Unter einer konventionellen Vergleichstherapie (BAT) erreichten 55,6% der Patienten im Studienverlauf eine Reduktion des Milzvolumens unter den Ausgangswert, wobei der primäre Endpunkt (Reduktion des Milzvolumens um $\geq 35\%$) in keinem Fall erreicht wurde.

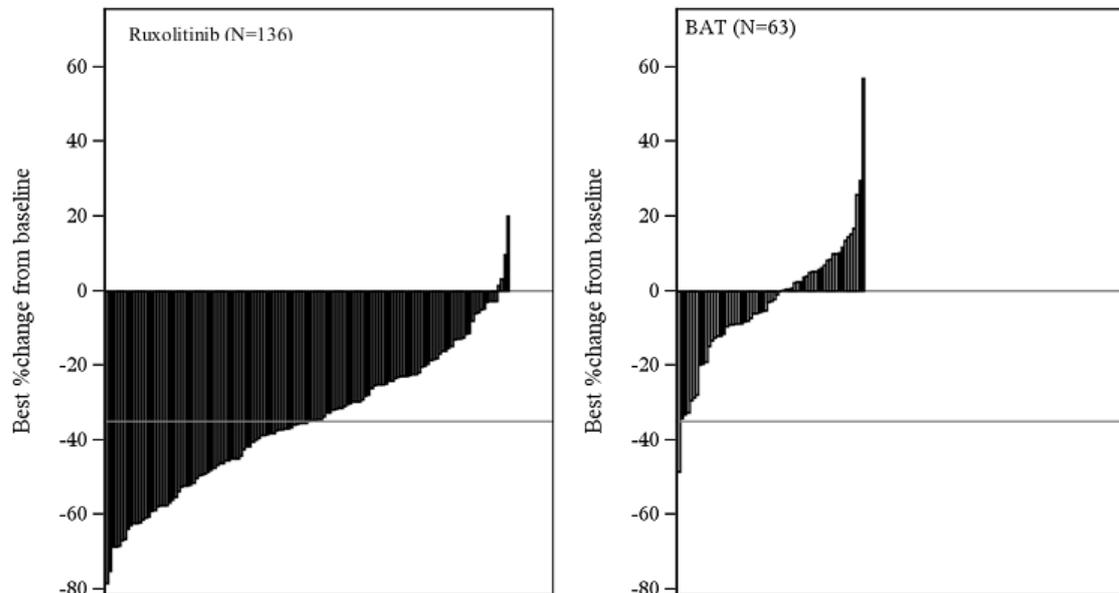


Abbildung 4: Wasserfall-Plot der Milzgrößenveränderung unter Therapie in der Studie COMFORT II (CINC424A2352)

Linke Seite: Ruxolitinib, rechte Seite: BAT. Aufgetragen ist auf der Y-Achse die stärkste prozentuale Veränderung im Studienverlauf bis Studienwoche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, geordnet nach Größe. Jede Linie entspricht einem Patienten. Quelle: Figure 11-1 CSR CINC424A2352, Seite 123. Die Querlinie markiert den Grenzwert für klinisches Ansprechen in Höhe von -35% .

Der berechnete Beginn des Ansprechens im Ruxolitinib-Arm betrug in COMFORT II (CINC424A2352) median 12,29 Wochen und fiel damit zeitlich mit der ersten MRT-Evaluation nach zwölf Wochen zusammen (CSR CINC424A2352 S.126). In COMFORT I (INCB 18424-351) wurde ein Median noch nicht separat bestimmt, aber nach zwölf Wochen hatten auch dort bereits 61 von 155 Patienten (39,4%) eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35% erreicht (CSR INCB 18424-351 S.93).

Die Dauer des Ansprechens, die sekundärer Studienendpunkt war, konnte in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) nicht berechnet werden, da das Ansprechen auf die Therapie (bei offener Nachbehandlung mit Ruxolitinib) zum Zeitpunkt des Data Lock bei der Mehrheit der Patienten noch anhielt und für die Berechnung eines medianen Wertes mittels Kaplan-Meier-Analyse zu wenig Ereignisse (Wirkungsverlust) aufgetreten waren.

In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) wurde die Dauer des Ansprechens auf Ruxolitinib mit ca. 48 Wochen berechnet. Eine Ansprechdauer im Kontrollarm zum Vergleich konnte nicht berechnet werden, da unter BAT nur ein Teilnehmer mindestens einmal über dem Schwellenwert von 35% Milzvolumen-Rückgang blieb (CSR CINC424A2352 S. 124).

a 2) Krankheitssymptomatik

Die typischen klinischen Symptome der Myelofibrose (PMF, PPV-MF und PET-MF) werden sowohl auf die Splenomegalie als auch auf erhöhte Blutspiegel von entzündungsfördernden Zytokinen zurückgeführt. Neben Schwächegefühlen und ständiger Müdigkeit (Fatigue) sind dies in erster Linie nächtliche Schweißausbrüche, ein unangenehmes Wärmegefühl, Fieber, unstillbarer Juckreiz am ganzen Körper, Muskel- und Knochenschmerzen, Atemnot, Husten, abdominelle Beschwerden/Oberbauchschmerzen, Völlegefühl (vorzeitige Sättigung) und Gewichtsabnahme, die insgesamt gesehen zu beträchtlichen Einschränkungen der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit des Patienten in Beruf und Alltag führen.

Um die Spezifität der Symptome besser erfassen zu können, wurde neben den etablierten validierten Lebensqualitätfragebögen (siehe Kriterium c) in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) der spezifische Myelofibrosis Symptoms Assessment Form (MFSAF v2.0; [2]) in Form eines elektronischen Patiententagebuchs eingesetzt.

Jeden Abend bewerteten die Patienten sechs Symptome und die daraus resultierende Einschränkung der Aktivität für den jeweiligen Tag mit 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmstmöglich). Während der Nacht wurden die Daten automatisch übertragen und der Gesamt-Score TSS (Total Symptom Score) aus den 6 abgefragten Symptomen (Nacht-schweiß, Juckreiz, abdominelle Schmerzen, Schmerz linksseitig unter den Rippen, Völlegefühl, Muskel- bzw. Knochenschmerzen; die Festlegung erfolgte in Absprache mit der FDA) zentral und automatisiert berechnet, ohne dass der Patient oder der Prüfarzt das Ergebnis erhielten.

Nach 24 Wochen war bei 45,9% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur bei 5,3% der Placebopatienten der sekundäre Endpunkt eines TSS- Rückgangs um 50% erreicht ($p < 0,0001$). Von den 129 Patienten in der Ruxolitinib Gruppe, von denen sowohl Basis- als auch Woche 24-TSS- Ergebnisse vorlagen, zeigte sich die Mehrheit insgesamt verbessert, wobei der Rückgang median bei 56,2% lag. Einige Patienten waren sogar komplett symptomfrei. Im Gegensatz dazu stieg der mediane Score bei den 103 Patienten der Placebogruppe, für die zu beiden Untersuchungszeitpunkten TSS-Scores vorlagen, während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums um 14,6% an (CSR INCB 18424-351 S. 103ff).

Die TSS-Scores zu Studienbeginn und zu Woche 24 sowie die berechneten Veränderungen im Studienverlauf sind in Tabelle 26 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 26: Total Symptom Score (TSS)

TSS (median; min-max)	Ruxolitinib (n=155)	Placebo (n=154)	p-Wert
Studienbeginn	17,8 (0,0-50,1)	14,8 (0,0-52,7)	n.s.
Woche 24	6,6 (0,0-49,1)	17,6 (0,0-59,7)	?
Differenz	- 6,9 (-35,8 bis+ 22,1)	+ 2,0 (-27,1 bis + 30,3)	p<0,0001
prozentuale Veränderung	- 56,2% (-100% bis +108,3%)	+ 14,6% (-100% bis +511,6%)	p<0,0001
Mehr als 50% reduziert	45,9%	5,3%	p<0,0001

Quelle: CSR INCB 18424-351, Tabelle 19, Seite 107 + Tabelle 18 S. 105

Der Wasserfall-Plot in Abbildung 5 zeigt, dass der Großteil der Patienten in der Ruxolitinib-Gruppe eine deutliche Symptomverbesserung erreichte, während dies bei weniger als der Hälfte der Placebopatienten der Fall war. Zusätzlich waren drastische Anstiege der Symptomatik nur unter Placebo zu verzeichnen.

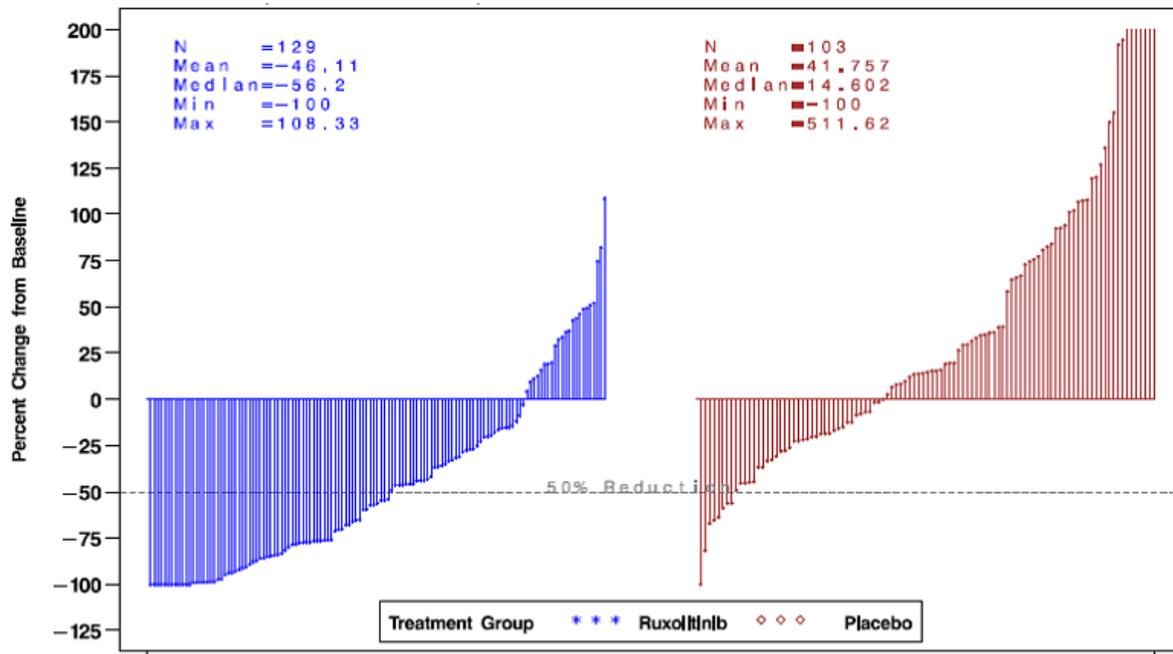


Abbildung 5: Prozentuale Veränderung des Gesamt Symptom-Scores (TSS)

Links (blau): Ruxolitinib, rechts (rot): Placebo. Aufgetragen ist auf der Y-Achse die Veränderung in Studienwoche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, geordnet nach Größe. Jede Linie entspricht einem Patienten. Die Querlinie bei -50% markiert den Schwellenwert für klinisches Ansprechen. Quelle: Abbildung 11 CSR INCB 18424-351, Seite 106.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
In Abbildung 6 ist für jeden Studientag im 24-wöchigen Beobachtungszeitraum der Prozentsatz der Patienten dargestellt, bei denen der TSS- Score um mindestens 50% niedriger lag als der Ausgangswert.

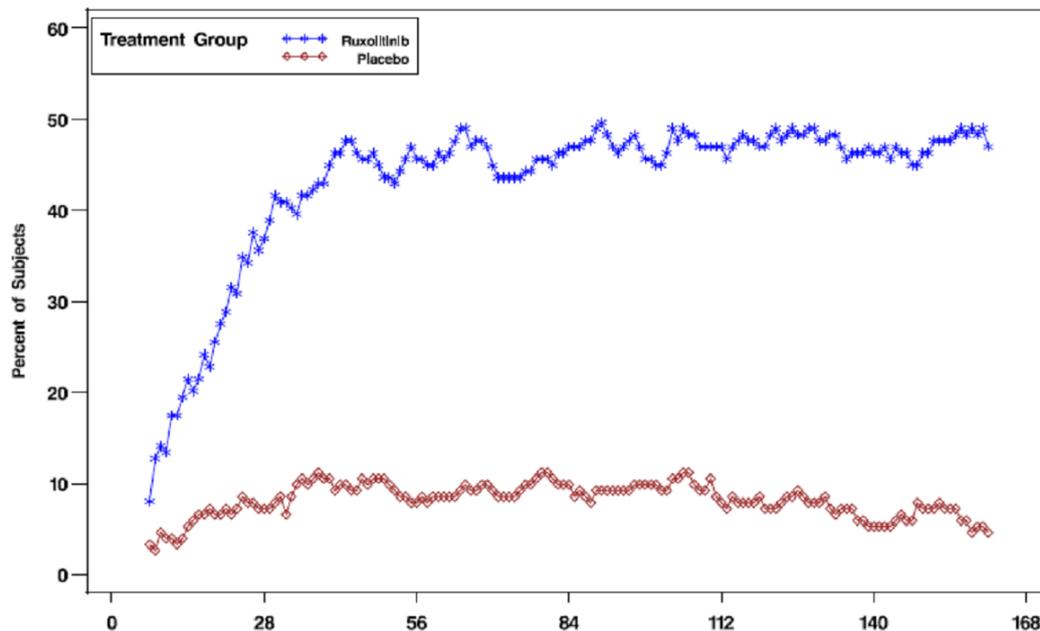
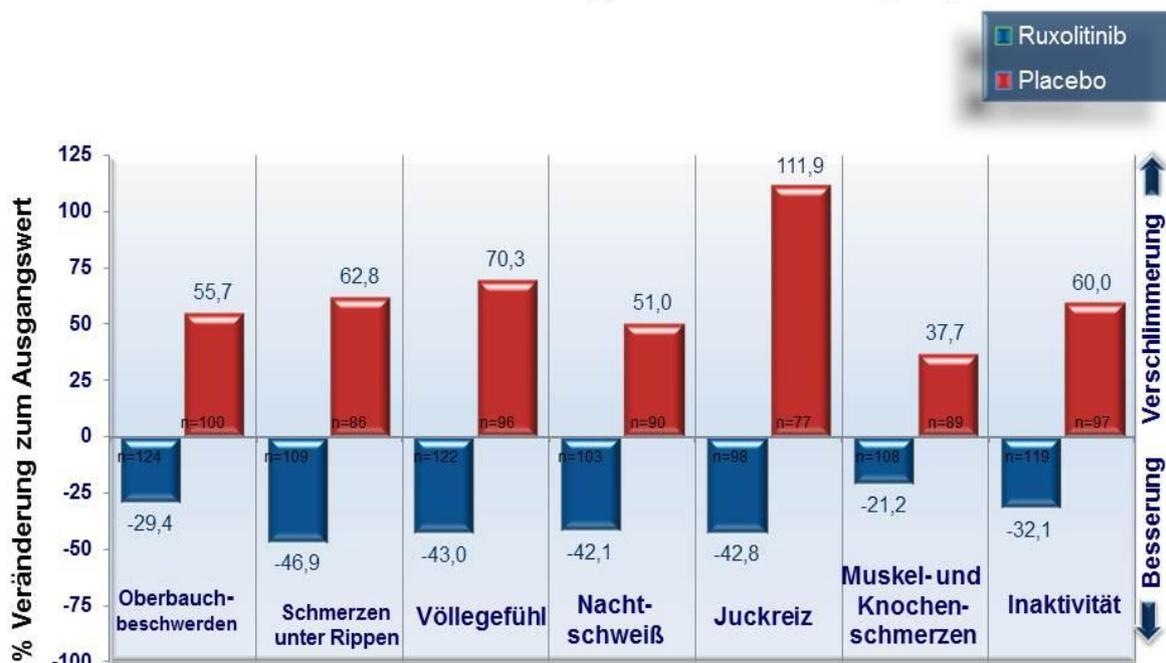


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Patienten mit TSS-Rückgang um $\geq 50\%$

x-Achse: Studientag. Der Gesamt Score für den jeweiligen Tag berechnen sich als gleitender Durchschnitt aus dem Durchschnitt der jeweils voran gegangenen sieben einzelnen Tageswerte. Blau: Ruxolitinib, rot: Placebo.
Quelle: CSR INCB 18424-351 Abbildung 12 S. 109

Die Veränderungen wurden parallel bei allen sechs untersuchten Symptomen sowie beim ebenfalls abgefragten Ergebniswert für „erzwungene Inaktivität“ erreicht, wie in Abbildung 7 ersichtlich.

Prozentuale Veränderung der Einzelsymptome



- Bei jedem einzelnen Symptom war der Unterschied zwischen Ruxolitinib und Placebo statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$)

Abbildung 7: Prozentuale Veränderung der einzelnen Symptome nach 24 Wochen Studienzeit im Vergleich zum Ausgangswert

Quelle: Präsentation von Verstovsek, ASCO-Kongress 2011, Folie 14, dt. Übersetzung vom Autor dieses Dossiers [8]

Zusammenhang zwischen Milzvolumen und Oberbauch-Symptomen

Im Rahmen einer post-hoc-Analyse wurde untersucht, inwieweit die drei abdominalen Symptome des MFSAF (Oberbauchbeschwerden, Schmerzen unter den Rippen, Völlegefühl) mit der objektiv-gemessenen Milzgröße korrelieren. Dabei zeigte sich, dass diese Symptomatik nicht nur beim Großteil der Patienten, deren Milzvolumen um mindestens 35% zurückgegangen war, gebessert wurde, sondern auch bei etwa der Hälfte derjenigen Patienten, die den Dichotomisierungspunkt von 35% verfehlt hatten. Offensichtlich war das Ansprechen bei der Symptomatik nicht auf das Erreichen eines Milzvolumenrückgangs in dieser Größenordnung begrenzt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 In Tabelle 27 sind diejenigen Patientengruppen grau unterlegt, die mindestens einen der beiden Endpunkte für das klinische Ansprechen erreicht haben.

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Veränderungen in den Symptomenangaben des MFSAF im Bereich Oberbauch und dem im MRT gemessenen Milzvolumen nach Ansprechkategorien

Milzvolumen-Rückgang, n (%)	Besserung der Oberbauch Symptome		Gesamt
	< 50%	> 50%	
< 35%	34 (51,5%)	32 (48,5%)	66 (100%)
≥ 35%	22 (36,7%)	38 (63,3%)	60 (100%)

Quelle: CSR INCB 18424-351, Tabelle 22, Seite 119

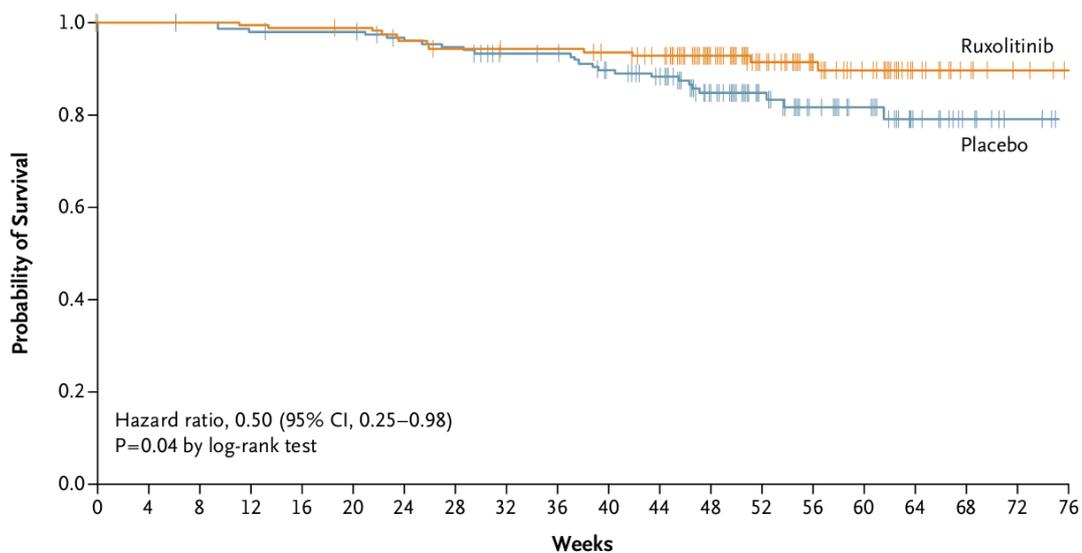
b) Moderate Verlängerung der Lebensdauer

Myelofibrose ist eine neoplastische Erkrankung mit dramatischen Auswirkungen auf die verbleibende Lebenserwartung. Die häufigsten Todesursachen sind Progression in eine AML (12%), Blutungen (11%), portale Hypertension (7%), und Leberversagen (9%). Die angegebenen medianen Überlebenszeiten betragen ohne Behandlung bzw. mit gegenwärtiger BAT:

Bei Patienten mit Intermediärrisiko 2: 48 Monate
 Bei Patienten mit hohem Risiko: 27 Monate. [9]

Das Studiendesign der beiden Phase III- Zulassungsstudien war nicht auf einen direkten Vergleich von Überlebensparametern zwischen Ruxolitinib-Arm und Kontrollarm ausgelegt. Im Gegenteil wurde aus ethischen Gründen Patienten mit fortschreitender Splenomegalie ein Cross-over auf offene Behandlung mit Ruxolitinib bei gleichzeitigem Ausscheiden aus der Core-Studie angeboten. In der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) konnte zunächst in keinem der beiden Studienarme eine mediane Überlebenszeit berechnet werden, da der Großteil der Patienten am Leben war. Bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse verstarben 10 Patienten im Ruxolitinib-Arm und 14 Patienten im Placeboarm. Dies entspricht einer Hazard Ratio von 0,668 ($p = 0,3268$). Diese Zahlen waren zu gering für einen statistisch validen Vergleich (CSR INCB 18424-351 S. 120). 20 Patienten verstarben während oder bis zu 28 Tage nach Studienende, 4 Patienten später als 28 Tage nach der letzten Dosis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Vier Monate nach der Primäranalyse wurde im Rahmen einer weiteren geplanten Sicherheitsanalyse nach einer medianen Beobachtungszeit von 51 Wochen ein deutlicher Überlebensvorteil für Ruxolitinib festgestellt. Bei 13 Todesfällen (8,4%) in der Ruxolitinib-Gruppe und 24 Todesfällen (15,6%) in der Placebogruppe betrug die Hazard Ratio 0,50 (0,25–0,98); p=0,04. [10].



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76
Ruxolitinib	155	155	155	154	153	152	148	144	143	143	140	134	102	68	52	37	18	8	3	
Placebo	154	152	151	148	147	147	142	139	132	131	123	115	83	58	45	35	20	9	3	

Abbildung 8: Gesamtüberleben in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) nach 76 Beobachtungswochen

Obere Kurve (orange): Ruxolitinib, untere Kurve (blau): Placebo. X-Achse: Zeitraum in Wochen, y-Achse: Wahrscheinlichkeit des Überlebens.

In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) betrug die Beobachtungszeit median 61,1 Wochen (62,1 Wochen Ruxolitinib, 58,6 Wochen BAT). In dieser Zeit starben 11 Ruxolitinib-Patienten (7,5%) und 4 BAT-Patienten (5,5%). Die Hazard Ratio betrug 1,01 (95%-Konfidenzintervall: 0,32-3,24). Damit gab es während dieser Zeit keinen unmittelbaren Überlebensvorteil für einen der beiden Behandlungsarme. Auch zum Analysezeitpunkt nach 48 Behandlungswochen war weder beim progressionsfreien Überleben noch beim leukämiefreien Überleben noch beim Gesamtüberleben ein Unterschied zwischen den Studienarmen feststellbar. In dieser Studie traten keine sekundären Leukämien auf. (Quelle: Addendum 1 to Clinical Study Report CINC424A2352 (Overall Survival Update) vom 08. November 2011)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Auch in den einzelnen Subgruppen der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) lag das Mortalitätsrisiko unter Ruxolitinib durchgängig niedriger als unter Placebo, auch wenn im Fall der einzelnen Krankheitsentitäten (PMF, PPV-MF, PET-MF), der Risikoprofilgruppen, des Mutationsstatus, des Basis-Hämoglobinwerts und der Basis-Milzlänge keine statistische Signifikanz für die einzelne Subgruppe erreicht wurde. Diese zeigte sich nur bei Patienten unter 65 Jahren mit einer Hazard Ratio von 0,22 (95% Konfidenzintervall 0,06-0,84). Tabelle 28 zeigt die Hazard Ratio für Überleben bei Ruxolitinib-Patienten im Vergleich zu Placebo in den einzelnen Subgruppen. Tendenziell sichtbare Überlebensvorteile für Ruxolitinib sind außer bei Patienten unter 65 Jahren (**fett gedruckt**) zu diesem Analysezeitpunkt statistisch nicht signifikant [11].

Tabelle 28: Subgruppenanalyse Überlebensunterschiede in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)

Sub Gruppe		auswertbare Patienten		HR (95% Konfidenz-Intervall)
		Ruxolitinib	Placebo	
MF-Typ	PMF	70	84	0,65 (0,29 - 1,47)
	PPV-MF	50	47	0,25 (0,05 - 1,20)
	PET-MF	35	22	1,12 (0,10 - 12,4)
IWG-MRT-Risikoklasse	Hoch	90	99	0,55 (0,26 - 1,18)
	Intermediär-2	64	54	0,45 (0,11 - 1,87)
Alter	≤ 65 Jahre	70	52	0,22 (0,06 - 0,84)
	> 65 Jahre	85	102	0,75 (0,34 - 1,66)
JAK2V617F	Positiv	113	123	0,56 (0,25 - 1,27)
	Negativ	40	27	0,34 (0,09 - 1,37)
Basis-Milzlänge	≤ 10 cm	32	27	0,67 (0,11 - 4,03)
	> 10 cm	123	126	0,49 (0,23 - 1,01)
Basis-Hämoglobin	≥ 10 g/dl	84	78	0,37 (0,10 - 1,42)
	< 10 g/dl	71	76	0,59 (0,27 - 1,29)

Verstovsek et al., Consistent benefit of..., COMFORT Subgroups, ASH 2011. Folie 18 [11]

c) Spürbare Linderung der Erkrankung

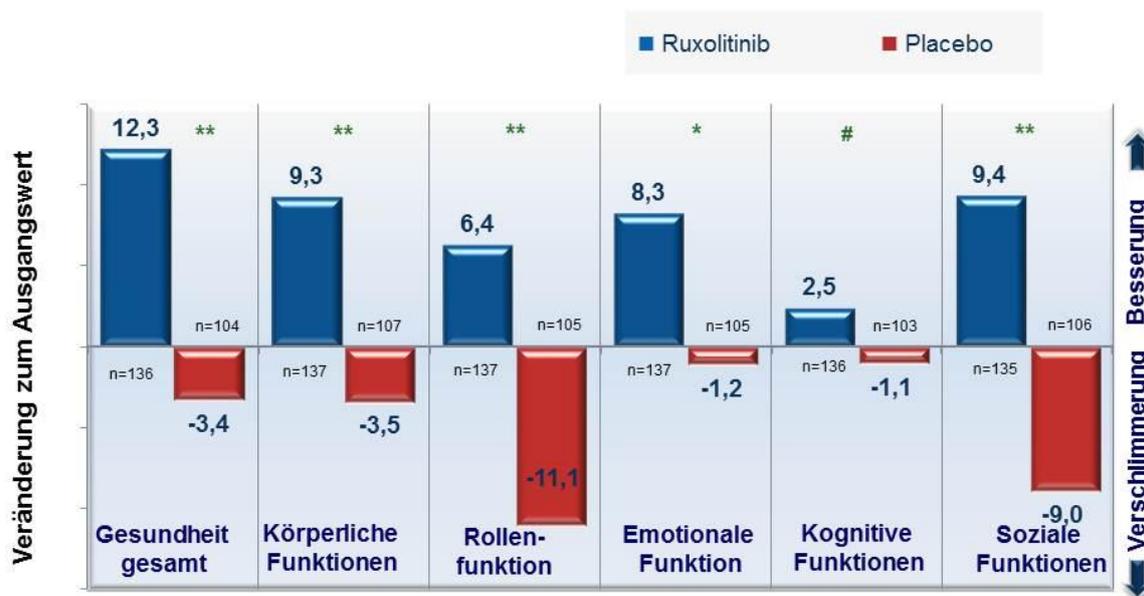
Die spürbare Linderung der Erkrankung ist kein objektiver Parameter, sondern die Summe der vom Patienten subjektiv erfahrenen Einflüsse der Krankheit auf seinen Alltag und seine Lebensqualität. Der Nachweis der spürbaren Linderung wird anhand von etablierten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität geführt, sowie anhand des ECOG Performance Status als Maß für Einschränkungen in Beruf und Alltag.

c1) Lebensqualität

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Der Lebensqualitätsfragebogen QLQ-C30 der EORTC [12] gilt als Standardinstrument und wird vor allem in onkologischen Therapiestudien häufig eingesetzt. Er ist diagnoseunabhängig und umfasst fünf funktionale Skalen (körperliche Funktionen, Rollenfunktion, kognitive Funktionen, emotionale Funktionen und soziale Funktionen), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), zwei Globalbeurteilungen (Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand) sowie einige Einzel-Items für Symptome, die von onkologischen Patienten häufig berichtet werden.

Nach 24 Wochen hatten sich in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) in der Ruxolitinib-Gruppe die QLQ-C30 Scores im Gesamtbild und in 4 der 5 Funktionsbereiche statistisch mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ gebessert, im Gegensatz zu Placebo (Abbildung 9).

Entwicklung der QLQ-C30-Funktionsbereiche



- In jedem Funktionsbereich wurde unter Ruxolitinib eine Verbesserung, unter Placebo eine Verschlechterung beobachtet.
- * $p < 0,001$ ** $p < 0,0001$; # $p = 0,0587$

Abbildung 9: Unterschiede im EORTC QLQC30

Unterschiede im Gesamt-Gesundheitszustand und den einzelnen Funktionsbereichen des EORTC QLQ-C30 nach 24 Behandlungswochen in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) im Vergleich zu Studienbeginn. Abb. nach: CSR INCB 18424-351, Seite 130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Im Studienbericht der Studie COMFORT II (CINC424A2352) wurden detailliert nur diejenigen Funktionsbereiche und Symptome dargestellt, bei denen an mindestens einem der Erfassungszeitpunkte (Woche 8, 16, 24 und 48) ein Unterschied von mindestens zehn Punkten zwischen den Behandlungsgruppen sichtbar wurde. Dieser Wert stellt die Grenze der klinischen Relevanz dar [13].

Tabelle 29 zeigt die Veränderungen der QLQ-C30-Scores, wie sie in den Studienberichten der Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) dargestellt wurden.

Tabelle 29: Veränderungen im QLQ-C30 in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	COMFORT I (INCB 18424-351)		COMFORT II (CINC424A2352)	
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	BAT
Behandlung	n= 155	n= 154	n= 146	n= 73
Funktionsbereich Mittelwert (SD)				
Gesundheit Gesamt	12,3 (25,4) n = 136	-3,4 (21,5) n = 104	8,4 (18,6) n = 95	5,2 (23,8) n = 37
Körperliche Funktionen	9,3 (18,5) n = 137	-3,5 (17,4) n = 107		
Rollenfunktion	6,4 (29,7) n = 137	-11,1 (30,9) n = 105	5,4 (27,5) n = 96	-6,0 (28,0) n = 39
Emotionale Funktionen*	8,3 (20,7)* n = 137	- 1,2 (23,0*) n = 105		
Kognitive Funktionen	2,5 (19,0) n = 136	-1,1 (21,0) n = 103		
Soziale Funktionen	9,4 (25,5) n = 135	-9,0 (28,1) n = 106		

Fettdruck: $p < 0,0001$, * $p < 0,001$, Quelle: CSR INCB 18424-351, Seite 130 und CSR CINC424A2352, Seite 133; nicht angegeben sind Daten, die im Textteil des CSR nicht spezifiziert wurden, da sie keinen Unterschied von 10 Punkten erreichten.

Nach 48 Behandlungswochen waren in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen stärker ausgeprägt als nach 24 Wochen. Beim Gesamt-Gesundheitszustand betragen sie 5,7 statt 3,2 Punkte, bei der Rollenfunktion 15,3 statt 11,4 Punkte.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 In den Subskalen Fatigue, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Durchfall zeigten sich in beiden Studien in der Ruxolitinib-Gruppe stärkere Verbesserungen seit Studienbeginn als in der Placebogruppe (p jeweils < 0,001, ANCOVA); in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) und klinisch relevanter 10-Punkte-Unterschied in der Studie COMFORT II (CINC424A2352). (CSR INCB 18424-351, Seite 129 und CSR CINC424A2352, Seite 133)

FACT-Lym

Um auch spezifischere Einflüsse der Myelofibrose-Symptomatik auf die Lebensqualität zu erfassen, wurde in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) zusätzlich zum allgemeinen Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-C30 der Fragebogen FACT-Lym (Appendix 16.1.1, Appendix XI zum CSR) eingesetzt, der speziell auf die Symptomatik hämatologischer Neoplasien ausgerichtet ist.

Wie in Tabelle 30 ersichtlich verbesserte sich - entsprechend einer höheren Lebensqualität - der mittlere Gesamtscore unter Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn, während er unter BAT unverändert blieb. Die Unterschiede waren ab der ersten Erfassung nach Woche 8 durchgängig bis zum Studienende nach 48 Wochen deutlich.

Tabelle 30: Veränderungen im Gesamtscore des FACT-Lym im Vergleich zu Studienbeginn in der Studie COMFORT II (CINC424A2352)

	Ruxolitinib		BAT	
	n =146		n =73	
Scoreumfang	n	Durchschnitt (SD)	n	Durchschnitt (SD)
0 – 168				
Woche 8	116	12,1 (22,1)	50	-0,1 (19,9)
Woche 16	116	10,5 (22,0)	42	-3,3 (13,4)
Woche 24	100	11,9 (20,3)	40	-0,8 (17,1)
Woche 48	70	11,3 (25,0)	29	-0,9 (19,6)

Quelle: CSR CINC424A2352, Seite 134

Die Veränderung des Gesundheitszustandes in den beiden Behandlungsarmen und der assoziierten Lebensqualität wurde weiter mittels des Proportional Hazard Modells nach Cox an-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen hand der Zeitdauer bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes im FACT-Lym verglichen. Das relative Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes war unter Ruxolitinib mehr als halbiert. Die Hazard Ratio betrug 0,40 im Vergleich zu konventioneller Therapie (BAT) (95%-Konfidenzintervall 0,21-0,76; CSR CINC424A2352 S. 136).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen, das die subjektive Wahrnehmung durch den Patienten wiedergibt. Dennoch waren die Lebensqualitätsinstrumente deutlich mit dem harten Parameter Milzvolumenreduktion und dem Rückgang der allgemeinen Symptomatik korreliert. Abbildung 10 zeigt das Verhältnis der patientenrelevanten Endpunkte Gesamt Symptomatik (TSS, links oben), abdomineller Symptomatik (rechts oben), extraabdomineller Symptomatik (links unten) und Lebensqualität (EORTC QLQ-C-30, rechts unten) im Vergleich zum harten Parameter Milzvolumenrückgang in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351). Die linke Säule stellt jeweils den Placebo- Arm dar, die drei rechten Säulen die dichotomisierten Medianwerte von Patienten mit Milzvolumenreduktion kleiner 10%, Milzvolumenreduktion 10% bis unter 35% und Milzvolumenreduktion ab 35%. Quelle: [14].

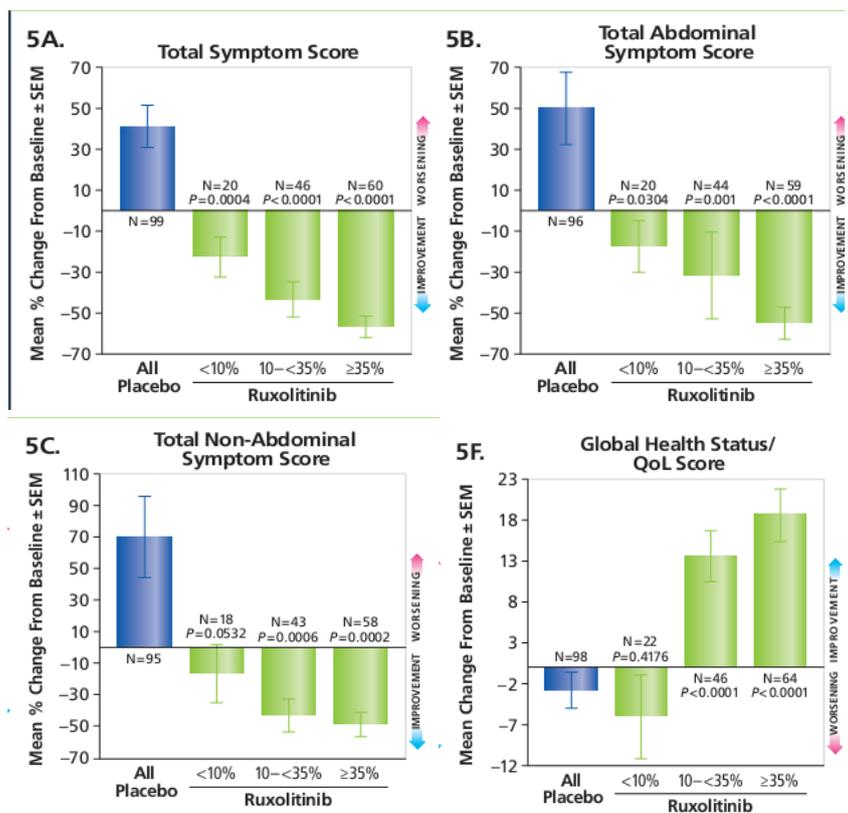


Abbildung 10: Korrelation der Ergebnisse der Endpunkte in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)

c2) Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung (ECOG-Performance Status)

Die Schwere oder Linderung der Erkrankung zeigt sich auch in der Fähigkeit des Patienten, Alltagsaufgaben mehr oder weniger selbständig durchzuführen. Einer der am häufigsten verwendeten Parameter zur Charakterisierung des Gesundheitszustandes ist der Performance Status der ECOG. Ein Performance Status von 0 bedeutet, dass der Patient durch seine Erkrankung gesundheitlich nicht eingeschränkt ist und in der Lage ist, Arbeiten im selben Maß wie vor der Erkrankung durchzuführen. Score 1 bedeutet Einschränkungen bei körperlich anstrengenden, nicht aber bei leichten Arbeiten, Score 2 in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber nicht mehr arbeitsfähig. Ist der Patient nur noch begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen und verbringt mehr als 50% der wachen Zeit liegen oder sitzend, liegt Stufe 3 vor, und Stufe 4 bedeutet, an Bett oder Stuhl gebunden zu sein und nicht mehr in der Lage zu sein, sich selbst zu versorgen. Änderungen im ECOG Performance Status zeigen daher drastische Veränderungen des Gesundheitszustandes und damit auch der Lebensqualität an.

Der ECOG Performance Status wurde in beiden Studien erhoben. Da die Verteilung der ECOG-Scores zu Studienbeginn in Studien- und Kontrollarmen nicht absolut gleich war, wurden Veränderungen unter Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bewertet.

Im Ruxolitinib-Arm stieg in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) im Studienverlauf der Anteil an Patienten, deren ECOG-Status sich verbesserte, wogegen im Placebo-Arm der Anteil der Patienten zunahm, deren ECOG-Status sich verschlechterte (CSR INCB 18424-351, S. 127; vgl. Abbildung 11)

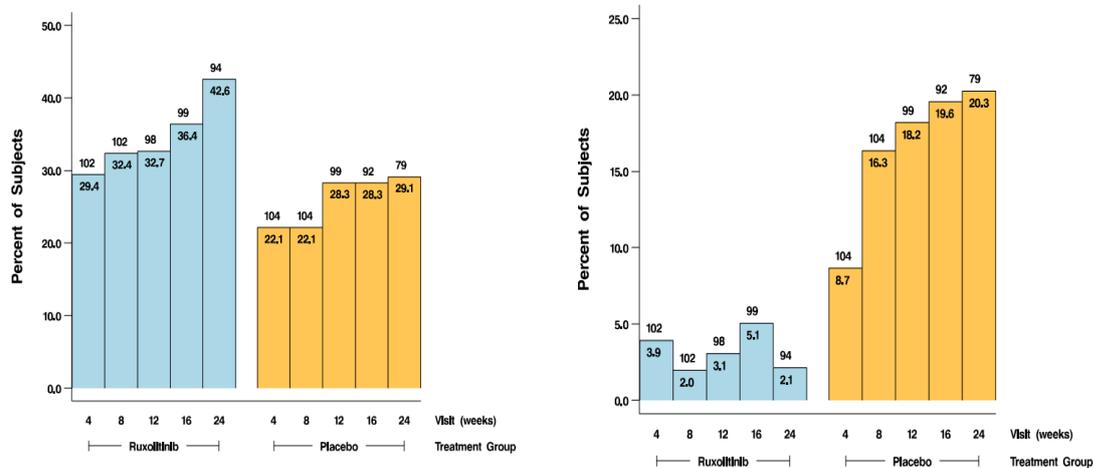


Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Verbesserung (linke Teilgrafik) bzw. Verschlechterung (rechte Teilgrafik) im ECOG-Performance Status im Vergleich zu Studienbeginn. X- Achse: Studienwoche; Linke Säulengruppe (blau): Ruxolitinib, rechte Säulengruppe (orange): Placebo. Quelle: INCB 18424-351, Fig. 14.4.19.2 und 14.4.19.3, Seite 7233 und 7234

Auch in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) verschlechterten sich im Studienverlauf 60% aller konventionell behandelten Patienten mit ECOG-Score von 0 zu Studienbeginn, aber nur 34,5% aller Ruxolitinib-Patienten mit einem Ausgangs-ECOG-Score von 0. In dieser Studie waren die Ausgangsdaten zu Studienbeginn in etwa vergleichbar.

Über den gesamten Studienverlauf hielten mehr Patienten den optimalen Score von 0, wenn sie mit Ruxolitinib behandelt wurden als mit einer anderen Therapie (BAT). Auch einen Ausgangsscore von 1 konnten mehr Patienten im Ruxolitinib-Arm halten oder verbessern (84,4% der Patienten mit Score 1) als im BAT-Arm (57,1%; CSR CINC424A2352 S. 135).

In Tabelle 31 ist der Anteil der Patienten mit ECOG Performance Status 0 oder 1 über den Zeitverlauf der Studie COMFORT II (CINC424A2352) dargestellt. Eine Signifikanz der unterschiedlichen Anteile von Patienten mit demselben Performance Status in den Behandlungsarmen wurde nicht angegeben.

Tabelle 31: ECOG Performance Status in der Studie COMFORT II (CINC424A2352)

Zeitpunkt	ECOG-Status	Ruxolitinib N = 146	BAT N =73
N (%)			
Studienbeginn	0	58 (39,7%)	26 (35,6%)
	1	77 (52,7%)	37 (50,7%)
	Fehlt	0 (0)	0 (0)
Woche 4	0	71 (48,6%)	25 (34,2%)
	1	57 (39,0%)	29 (39,7%)
	Fehlt	11 (7,5%)	10 (13,7%)
Woche 8	0	72 (49,3%)	25 (34,2%)
	1	51 (34,9%)	27 (37,0%)
	Fehlt	17 (11,6%)	14 (19,2%)
Woche 16	0	65 (44,5%)	16 (21,9%)
	1	53 (36,3%)	26 (35,6%)
	Fehlt	21 (14,4%)	25 (34,2%)
Woche 24	0	61 (41,8%)	13 (17,8%)
	1	41 (28,1%)	22 (30,1%)
	Fehlt	42 (28,8%)	35 (47,9%)
Woche 48	0	52 (35,6%)	19 (26,0%)
	1	27 (18,5%)	6 (8,2%)
	Fehlt	63 (43,2%)	43 (58,9%)

Quelle: CINC424A2352, Tabelle 11-17, Seite 135

Entsprechend war die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung des ECOG-Status um mindestens einen Punkt in der Ruxolitinib-Gruppe länger als in der BAT-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,32 für Ruxolitinib-Behandlung (95%-Konfidenzintervall: 0,16-0,76). (CSR CINC424A2352, S. 136).

d) Relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder e) bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen einer Behandlung mit Ruxolitinib besteht nicht ausschließlich in einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu einer Vergleichstherapie. Dennoch soll an dieser Stelle das Verträglichkeitsprofil von Ruxolitinib kurz zusammenfassend dargestellt werden, um nachzuweisen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch Sicherheitsaspekte eingeschränkt wird.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Grundsätzlich gilt durch die Zulassung von Ruxolitinib ein positives Verhältnis von Wirksamkeit und Risiko bzw. Sicherheit der Therapie als nachgewiesen.

Das insgesamt positive Verträglichkeitsprofil hat sich auch in den Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352) bestätigt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in dieser Zusammenfassung hauptsächlich Darstellungen aus dem FDA Clinical Review verwendet, der im Rahmen des FOI öffentlich zugänglich ist, und der die Daten aus beiden Studien studienübergreifend zusammenfasst.

Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen von Ruxolitinib sind Thrombozytopenie und Anämie. In Anbetracht des Wirkmechanismus von Ruxolitinib, der Hemmung von Januskinasen, und der Rolle von JAK-2 in der Hämatopoese, sind diese Nebenwirkungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Wirkmechanismus zurückzuführen. Sowohl Thrombozytopenie als auch Anämie waren durch Dosisanpassungen und entsprechende klinischen Maßnahmen generell gut beherrschbar, die Patienten sollten aber im klinischen Alltag in dieser Hinsicht engmaschig überwacht werden.

Die Patienten verblieben unter Ruxolitinib-Therapie länger in den Studien als unter Placebo bzw. konventioneller BAT (Tabelle 32). Zum Zeitpunkt des Data Lock standen in beiden Studien in den Ruxolitinib-Armen mehr Patienten unter Therapie als in den Vergleichsarmen. In der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) waren dies 87% im Vergleich zu 52% unter Placebo, in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) 62% im Vergleich zu 43% unter konventioneller Therapie (Quelle: FDA Summary Review, Punkt 8 (Safety)). In der Hauptstudie COMFORT I (INCB 18424-351) stellt sich der Verbleib der Patienten zum Zeitpunkt des Data Lock wie folgt dar:

Tabelle 32: Übersicht über den Verbleib der Patienten in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) und der Gründe für das vorzeitige Studienende

Variable	Ruxolitinib (n= 155)	Placebo (n= 151)
Patienten, die am 02.11.2010 noch in der Studie waren	134 (86,5%)	78 (51,7%)
Patienten im Cross-Over zu offenem Ruxolitinib		36 (23,8%)
Studie vorzeitig beendet	21 (13,5%)	37 (24,5%)
Hauptgrund für das vorzeitige Studienende bei Nicht-Cross-Over-Patienten:		
Tod*	9 (5,8%)	9 (6,0%)*
unerwünschtes Ereignis	8 (5,2%)	8 (5,3%)
Fortschreiten der Erkrankung	3 (1,9%)	12 (7,9%)
Einwilligung zurückgezogen	1 (0,6%)	5 (3,3%)
Sonstiges	0	3 (2,0%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Quelle: CSR INCB 18424-351, Seite 68

* Einer der 11 Todesfälle in der Placebo –Gruppe ereignete sich nachdem der Patient vorzeitig ausgeschieden war, aber innerhalb der 28tägigen Folgezeit. Dieser Patient ist hier als vorzeitig ausgeschieden wegen Progression erfasst. Der elfte Patient starb nach Cross-Over zu Ruxolitinib.

Im Vergleich zur BAT in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) hatten zwar mehr Ruxolitinib- Patienten (8,2% vs. 5,5%) wegen unerwünschter Ereignisse die Studie beendet, andererseits hatten aber deutlich mehr Patienten im BAT-Arm ihre Einwilligung zurückgezogen (12,3% vs. 1,4%) oder wegen Progression beendet (4,1% vs. 0,7%). (Quelle: Tab. 10.1 CSR CINC424A2352, Seite 117)

Insgesamt wurde bei fast allen Patienten in den Ruxolitinib- und Kontrollarmen während der Studiendauer über mindestens ein unerwünschtes Ereignis unter Behandlung berichtet. Diese setzen sich prinzipiell aus Symptomen der Grunderkrankung (und gegebenenfalls vorhandener Begleiterkrankungen), Nebenwirkungen der Therapie und unabhängigen Ereignissen zusammen.

UE, die unter Behandlung mit der Studienmedikation auftraten, wurden in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) von 74,2% der mit Ruxolitinib und von 55,6% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (CSR INCB 18424-351 S.153). Dabei waren die häufigsten dieser UE neu aufgetretene und verschlimmerte Anämien und Thrombozytopenien, jeweils einschließlich subklinischem Rückgang der Erythrozyten- bzw. Thrombozytenzahlen. Die Inzidenzen für diese UE unter Behandlung mit der Studienmedikation unterscheiden sich von den allgemeinen Inzidenzen in Tabelle 34 aufgrund der subklinischen Veränderungen sowie der Basisbefunde zu Studienbeginn.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in allen Studienarmen bei etwa 30% der Teilnehmer auf (28% Ruxolitinib COMFORT I (INCB 18424351), 35% Placebo, 30% Ruxolitinib COMFORT II, 29% BAT) (CSR INCB 18424-351 S.150 und CSR CINC424A2352 S.147). Ein vorzeitiges Studienende aufgrund von unerwünschten Ereignissen war selten (8,2% vs. 1,4% in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) und 10,6% bzw. 11% in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)). Unter Ruxolitinib wurde häufiger eine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion notwendig, was allerdings im Studienprotokoll ausdrücklich vorgesehen war, da noch keine in der Praxis etablierten Dosiswerte vorlagen.

In der Gesamtverteilung der unerwünschten Ereignisse, deren Schweregrade, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der unerwünschten Ereignisse mit Konsequenzen für die Studienbehandlung gab es keinen relevanten Unterschied zwischen Ruxolitinib und den Kontrollarmen, wie in Tabelle 33 ersichtlich.

Tabelle 33: Darstellung der prinzipiellen Verteilung der UE in den Studien

Studie	INCB 18424-351		CINC424A2352	
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	BAT
UE Grad 3-4	47%	44%	42%	25%
Grad 5 < 28 Tage	6%	7%	3%	4%
SUE	28%	35%	30%	29%
UE Studienabbruch	11%	11%	8%	1%*
UE Dosisreduktion	51%	26%	64%	15%

Quelle FDA Clinical Review, Tabelle 54, Seite 64 und CSR CINC424A2352 S.146-147;

* Fehler in der FDA-Tabelle („8%“); korrekt ist 1%.

Im Allgemeinen waren, mit Ausnahme von Thrombozytopenie, Anämie, Blutungen, Kopfschmerzen und Benommenheit, unerwünschte Ereignisse unter Ruxolitinib nicht häufiger als unter Placebo- bzw. Vergleichstherapie. Die häufigsten UE aus beiden Studien sind in Tabelle 34 aufgeführt

Tabelle 34: Häufigste UE in beiden Studien (> 1% studienübergreifend)

Studie	COMFORT I (INCB 18424-351)		COMFORT II (CINC424A2352)	
	Ruxolitinib	Placebo	Ruxolitinib	BAT
	n= 155	n= 151	n= 146	n= 73
Thrombozytopenie	34%	9%	45%	10%
Anämie	31%	14%	41%*	12%
Fatigue	25%	34%	12%	8%
Diarrhö	23%	21%*	23%	12%*
Dyspnoe	17%	17%	16%	18%
Kopfschmerzen	15%	5%	10%	4%
Benommenheit	15%	7%	7%	5%
Übelkeit	15%	19%	13%	7%
(Verwirrtheit**	14%	5%	2%	1%)
Lungenentzündung	8%	6%	2%	7%
Harnwegsinfekt	7%	5%	7%	3%
Neutropenie	3%	1%	3%	2%

Die häufigsten UE in beiden Studien (alle UE, die studienübergreifend bei > 1% der behandelten Patienten auftraten). UE mit Unterschieden zwischen Studien- und Vergleichsarm sind fett gedruckt. Quelle: FDA Clinical Review, Tabelle 58, Seite 67, Übersetzung durch Autor dieses Dokuments, CSR INCB 18424-351, S. 151 und CSR CINC424A2352 S. 144f;

* Fehler in FDA-Tabelle („40%“ bzw. „31%“ bzw. „11%“)

**Fehler in FDA-Tabelle und Report! Daten im CSR: Confusion 0,6% Ruxolitinib, Placebo 0%, CSR INCB 18424-351 S. 296, jeweils 0% in CSR CINC424A2352!

Die beiden bedeutsamsten Nebenwirkungen von Ruxolitinib sind Anämie und Thrombozytopenie. Grundsätzlich gehören Anämie und Thrombozytopenie ebenso wie Neutropenie als Folge der Knochenmarksfibrosierung und damit der gestörten Blutbildung gleichzeitig zu den charakteristischen Symptomen der MF. Daher wird bei der Diskussion dieser Ereignisse im Folgenden nicht vom ungünstigsten Laborwert während des gesamten Studienverlaufs einschließlich der Baseline-Untersuchung ausgegangen, sondern das jeweilige Ereignis wie in den CSR als „erstmalig auftretende oder Verschlimmerung einer bestehenden Knochenmarkfunktionsstörung“ definiert.

Bezüglich der Anämie ist darauf hinzuweisen, dass für den Einschluss in die Studien entweder Transfusionsbedarf oder ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl Voraussetzung war. Dieser entspricht bereits dem CTC-Schweregrad 2. Dementsprechend lag der mediane Hämoglobinwert zu Studienbeginn in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) in beiden Studienarmen bei 10,5 g/dl, und bei insgesamt 96% der Ruxolitinib-Gruppe wurde mindestens einmal der Schwellenwert von 11,0 g/dl unterschritten, was bei anderer Darstellung als UE Anämie gewertet wurde [10]. In der Ruxolitinib-Gruppe sanken generell die medianen Hämoglobinwerte während der ersten Therapiemonate auf einen Wert von 9,3 g/dl ab, um sich ab der 20. Woche wieder auf einem Niveau von etwa 9,9 g/dl zu stabilisieren.

Anämien der CTC-Schweregrade 3 oder 4 wurden bei 15,5% der Ruxolitinib-Patienten und damit signifikant häufiger als bei 4,6% der Placebo Patienten als neu aufgetreten oder auf diesen Schweregrad verschlimmert berichtet. (CSR INCB 18424-351 Seite 153). In der Studie COMFORT II war dies bei 11,0% der Ruxolitinib-Patienten, aber nur 4,1% der BAT-Patienten der Fall. (CSR CINC424A2352, Seite 144). Anämie war in beiden Studien jeweils einmal in jedem Studienarm die Ursache für einen vorzeitigen Studienabbruch.

Interessanterweise schienen sich Anämien der Schweregrade 3 und 4 nicht im selben Ausmaß als Steigerung der Fatigue auszuwirken wie vergleichbare Anämien unter Placebo (CSR INCB 18424-351 S.10).

Während der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) benötigten Ruxolitinib-Patienten im Monatsdurchschnitt 0,96 Erythrozytenkonzentrate pro Monat, Placebopatienten 0,77. (CSR INCB 18424-351 S. 191). In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) benötigten 51% der Ruxolitinib Patienten und 38% der Patienten unter konventioneller Vergleichstherapie (BAT) mindestens einmal im Monat ein Erythrozytenkonzentrat [17].

Wie Abbildung 12 zeigt, wird die Wirksamkeit von Ruxolitinib (grün) nicht durch das Vorliegen einer Anämie beeinträchtigt. Sowohl Milzvolumenrückgang (linke Teilgrafik) als auch Rückgang der Gesamtsymptomatik im TSS (rechte Teilgrafik) sind zwar etwas geringer als

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen bei Patienten ohne mittelschwere bis schwere Anämie, bleiben aber statistisch signifikant von Placebo (blau) verschieden.

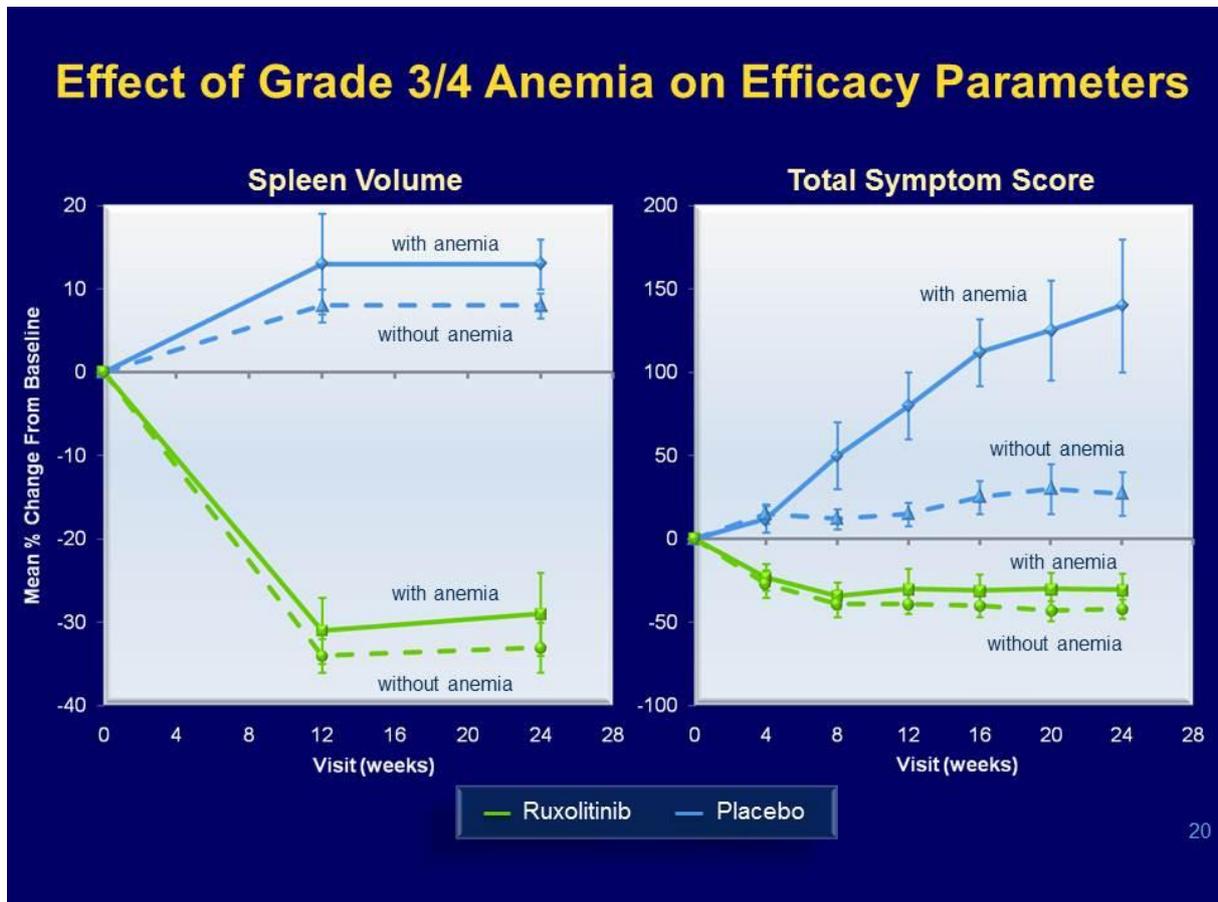


Abbildung 12: Wirksamkeit von Ruxolitinib und Placebo bei Patienten mit Anämie Grad 3 und 4

Quelle: Verstovsek EHA 2011; Folie 20 [15]

Thrombozytopenie stellt die Dosis-limitierende Toxizität von Ruxolitinib dar. Allerdings stabilisierte sich die mediane Thrombozytenzahl nach einem anfänglichen Abfall in den ersten vier Studienwochen im weiteren Behandlungsverlauf im unteren Normalbereich (siehe Abbildung 13). Diese Stabilisierung ist höchstwahrscheinlich eine Folge der in beiden Studienprotokollen vorgeschriebenen Dosisreduktionen in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl (CSR INCB 18424-351 S.40).

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

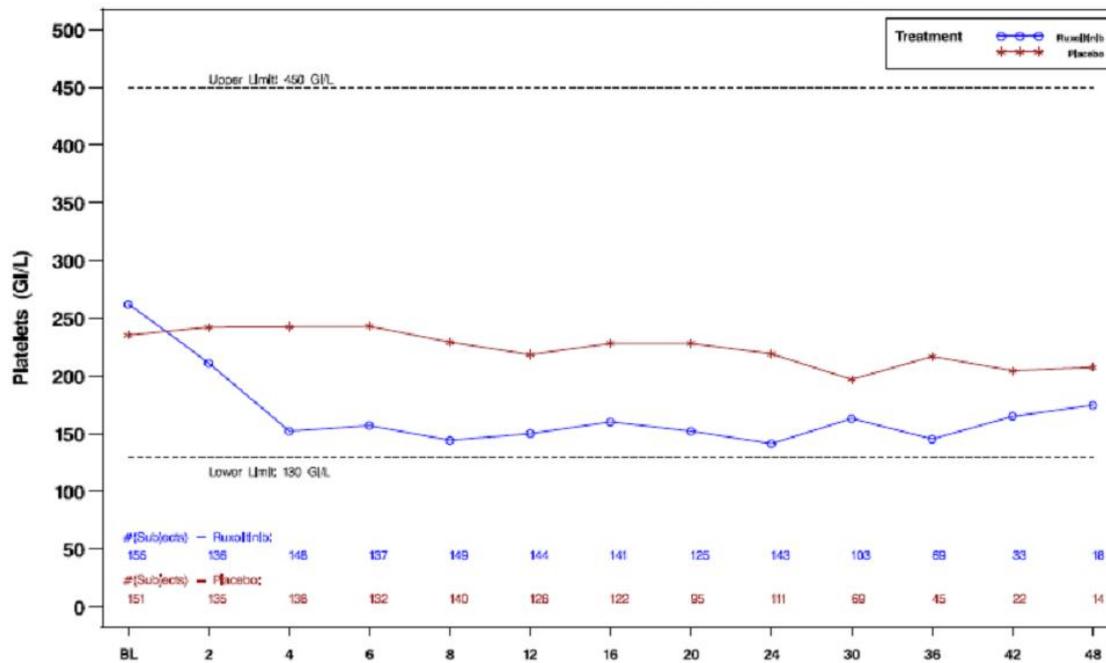


Abbildung 13: Verlauf der medianen Thrombozytenzahl während der Studie COMFORT I (INCB 18424-351).

Die x-Achse stellt die Studienwochen dar, die Y-Achse die Thrombozytenzahl. Die gepunktete Querlinie zeigt die untere Grenze des Normalbereichs. Die medianen Werte im Placeboarm sind rot dargestellt, die etwas darunter liegende Linie zeigt in blauer Farbe die medianen Werte im Ruxolitinib-Arm. Quelle: CSR INCB 18424-351, Abbildung 25 Seite 168

Auch bei einem Vergleich der Prävalenz der hämatologischen unerwünschten Ereignisse Anämie und Thrombozytopenie über den Zeitverlauf (Abbildung 14) zeigt sich ein Rückgang der Prävalenz im Studienverlauf.

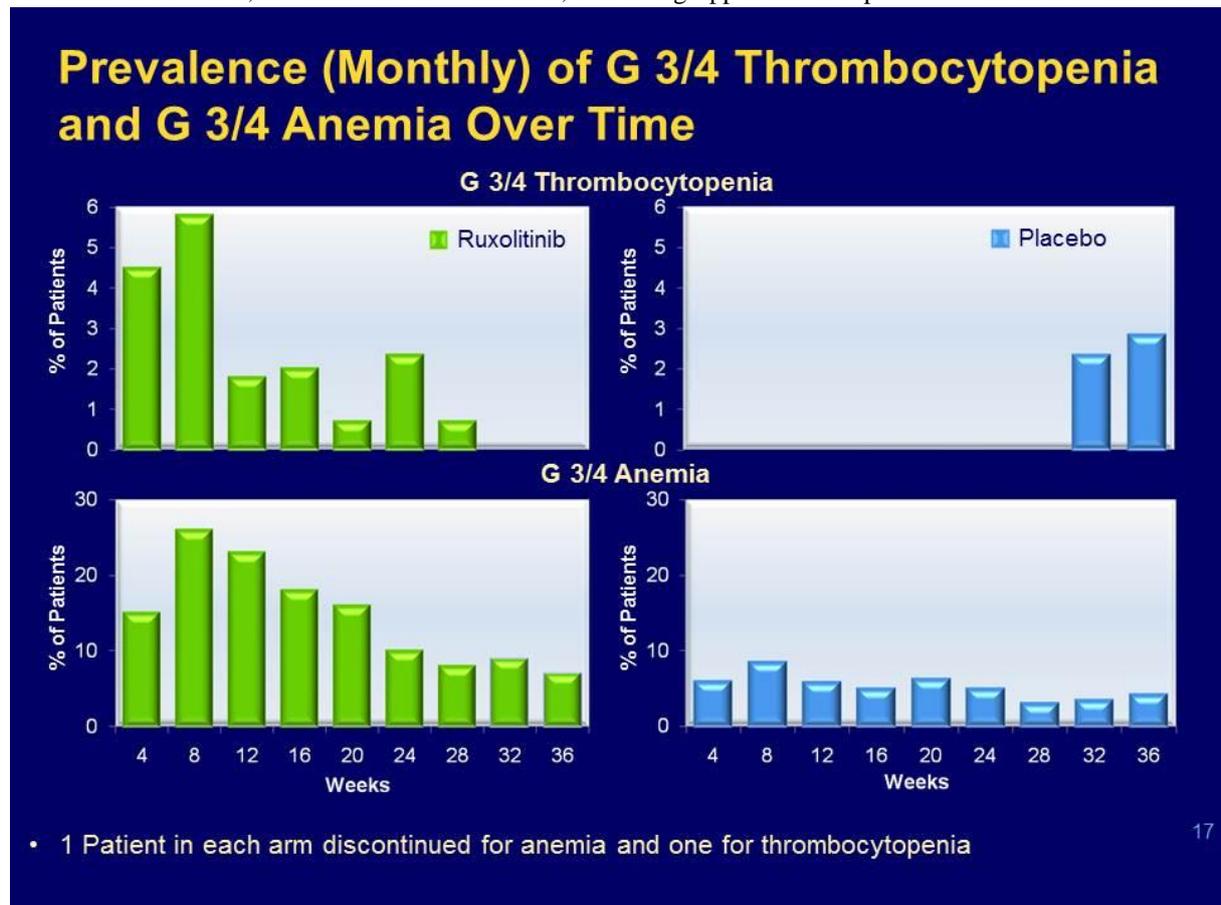


Abbildung 14: Prävalenz hämatologischer UE im Studienverlauf (COMFORT I; INCB 18424-351)

Quelle: Verstovsek EHA 2011, Folie 17 [15]

Dass das in beiden Studien vorgeschriebene Dosisreduktionsschema auf Basis der Thrombozytenzahl erfolgreich war, zeigt sich auch daran, dass in keinem Fall mehr als 1% der Patienten aus einem der vier Studienarme wegen einem hämatologischen Ereignis vorzeitig die Studienteilnahme beendete. Zudem war die Inzidenz von Blutungen infolge Thrombozytopenie gering. Blutungen wurden unter der Terminologie Blutung, Hämorrhagie oder Nasenbluten bei 17 Ruxolitinib-Patienten und 13 Placebo-Patienten in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) gemeldet, davon 6 bzw. 5 Ereignisse als SUE (3,7% bzw. 4,1%). 29 Ruxolitinib-Patienten (18,7%) und 14 Placebo-Patienten (9,3%) hatten mindestens einmal im Studienverlauf Ecchymosen (CSR INCB 18424-351, S. 150). Die Mehrheit dieser Patienten erlebte dieser Ereignisse bei normaler oder leicht reduzierter Thrombozytenzahl (CTC-Grad 0 oder 1) (CSR INCB 18424-351 S.9). In der Studie COMFORT II (CINC424A2352) litten 5 Patienten (3,4%) unter Nasenbluten, im BAT-Arm kam es zu keinen Blutungsereignissen. (CSR CINC424A2352 S.146).

4.4.4.3 Angabe des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens für einzelne Patientengruppen

In den Zulassungsstudien für Jakavi® wurde der Zusatznutzen einer Behandlung mit Ruxolitinib untersucht bei:

- Erwachsenen Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen der primären Myelofibrose (chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
- folgenden Subgruppen des o.g. Patientenkollektivs in der Studie:
 - Patienten mit den MF-Entitäten PMF, PPV-MF und PET-MF
 - Männern und Frauen
 - Patienten bis 65 Jahre und über 65 Jahren
 - Patienten mit CYP3A4- Induktoren in den letzten zwei Wochen
 - Patienten mit Hydroxyurea-Vortherapie in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn
 - Patienten mit bzw. ohne Mutation V617F des JAK-Gens
 - Milzvolumen zu Studienbeginn unter oder über dem medianen Wert
 - tastbare Milzlänge zu Studienbeginn bis zu oder über 10 cm
 - Land (USA vs. Kanada und Australien)
 - Hautfarbe (Weiße vs. Nicht-Weiße)
 - Ethnizität (Latino vs. Nicht-Latino)

Da in beiden Studien im Kontrollarm kein ausreichendes klinisches Ansprechen in Bezug auf den primären Endpunkt „Milzvolumenreduktion um $\geq 35\%$ “ erreicht wurde (1 bzw. 0 Responder), konnten die Subgruppenanalysen nur innerhalb des Ruxolitinib-Arms durchgeführt werden.

Sämtliche untersuchten Patienten-Subgruppen profitierten statistisch signifikant von der Behandlung mit Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo bzw. BAT.

Zusätzlich war innerhalb der einzelnen Subgruppen der Anteil der Ruxolitinib-Patienten, die eine Reduktion des Milzvolumens um mindestens 35% erreicht hatten, vergleichsweise höher

in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) (Woche 24) bei:

- höherer Thrombozytenzahl $> 200\ 000/\mu\text{l}$ (53,0%) gegenüber $\leq 200\ 000/\mu\text{l}$ (21,8%), entsprechend einer höheren Anfangsdosis von 2x 20 mg im Vergleich zu 2 x 15 mg
- Frauen (59,2%) gegenüber Männern (25,3%)
- V617F-positive Patienten (47,8%) gegenüber V617F-negativen-Patienten (27,5%)

sowie in der Studie COMFORT II (CINC424A2352) (Woche 48) bei:

- Frauen (33,3%) gegenüber Männern (24,7%)
- Patienten mit PPV-MF (41,7%) gegenüber Patienten mit PMF (18,4%) und PET-MF (35,0%)
- Intermediärrisiko-2 (32,4%) gegenüber Hochrisiko (24,3%)
- höherer Thrombozytenzahl > 200 000/µl (35,2%) gegenüber ≤ 200 000/µl (17,9%), entsprechend einer Anfangsdosis von 2x 20 mg im Vergleich zu 2 x 15 mg
- größerem Milzvolumen zu Studienbeginn (über dem medianen Wert: 31,9% gegenüber 25,0% unter dem Median)
- HU- naiven Patienten (36,1%) gegenüber HU- vorbehandelten Patienten (25,9%).

(Quelle: CSR CINC424A2352 S. 137)

Für die unterschiedlichen Ansprechraten von Männern und Frauen gibt es aktuell keine valide Erklärung. In der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) wurde der Einfluss diverser demographischer Faktoren untersucht. In Abwesenheit andere Unterschiede hatten die Männer ein höheres Körpergewicht und ein höheres durchschnittliches Milzvolumen zu Studienbeginn. Trotz gleicher medianer Dosen und Expositionszeit ist es theoretisch möglich, dass bei Frauen aufgrund einer geringeren systemischen Clearance die Blutspiegel von Ruxolitinib höher liegen, oder dass die Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht höher war. Andererseits wurden in der Phase 1/2 Studie INCB 18424-251 keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen beobachtet.

Angesichts der begrenzten Datenlage und der Abwesenheit einer fundierten theoretischen Erklärungsmöglichkeit kann aktuell nicht von einem wirklichen Wirkungsunterschied zwischen Frauen und Männern ausgegangen werden.

Hinzu kommt, dass in der Studie COMFORT-I (INCB 18424-351) eine Subgruppenanalyse des Rückgangs der Gesamtsymptomatik (TSS) keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen aufzeigte. Im Übrigen bestätigten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den TSS die hier vorgestellten Daten für den Milzvolumenrückgang: In sämtlichen Subgruppen der Ruxolitinib-Patienten reduzierte sich die Symptomatik statistisch häufiger um mindestens 50% als unter Placebo. Innerhalb der einzelnen Ruxolitinib-Patienten gab es dabei keine signifikanten Unterschiede. Subsignifikante Tendenzen zu höheren relativen Ansprechraten hinsichtlich des TSS fanden sich wieder bei höherer Anfangsdosis (2 x 20 mg vs. 2 x 15 mg) und bei Patienten mit der JAK-Mutation V617F im Vergleich zu Patienten ohne diese Mutation, die ebenfalls mit Ruxolitinib behandelt wurden (CSR INCB 18424-351 S.142).

In Abbildung 15 sind die Ansprechraten zum Milzvolumenrückgang für die untersuchten Subgruppen in der Studie COMFORT I (INCB 18424-351) grafisch dargestellt. Zum Ver-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen gleich zeigt die vertikale rote Linie auf der linken Seite die Ansprechrates unter Placebo, von der sich die Werte sämtlicher Subgruppen statistisch hoch signifikant unterscheiden.

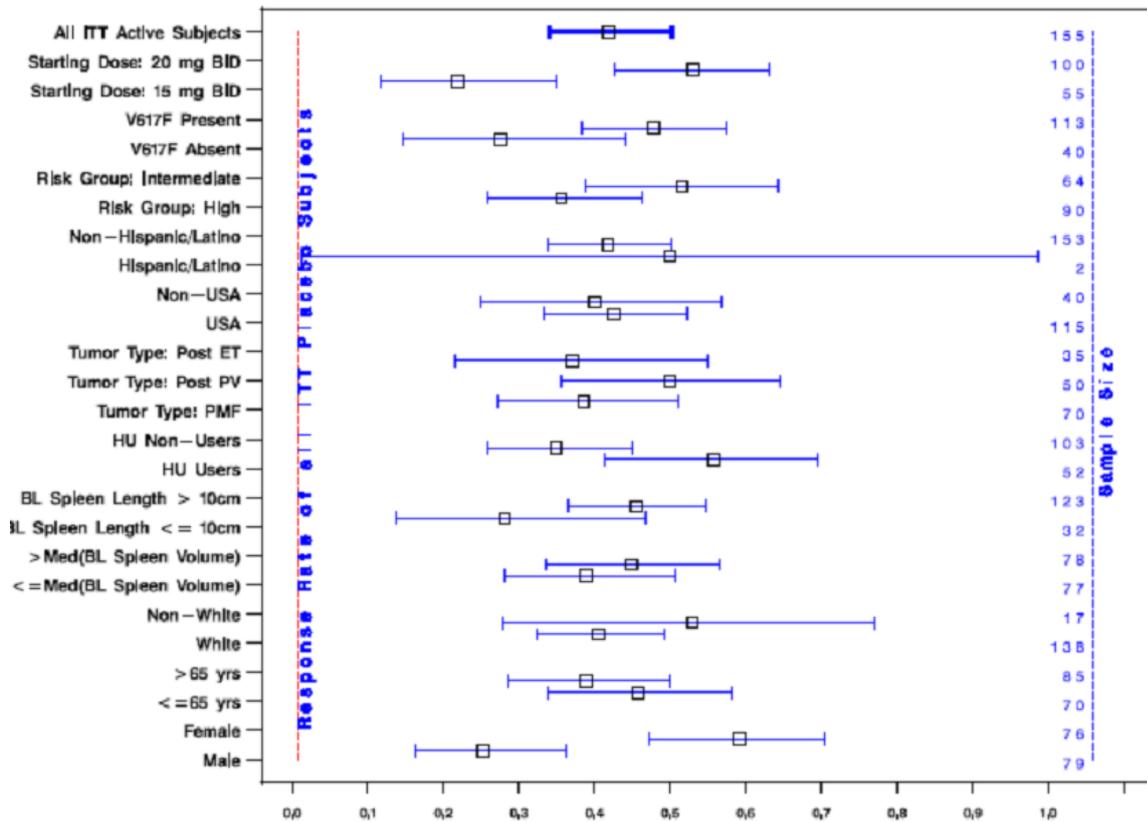


Abbildung 15: Subgruppenanalyse der Studie COMFORT I (INCB 18424-351)

Ansprechraten (Anteil der Patienten mit Milzvolumenrückgang um $\geq 35\%$) in den einzelnen Subgruppen des Ruxolitinib-Arms der Studie COMFORT I (INCB 18424-351). Dargestellt ist jeweils der Anteil an Patienten mit dem 95% Konfidenz-Intervall. Der Stichprobenumfang der jeweiligen Subgruppe ist auf der rechten Seite angegeben, die senkrechte rote Linie auf der linken Seite bei 0,07 markiert den Anteil der Responder im Placeboarm. Der oberste Balken stellt den Wert für alle Patienten des ITT-Sets im Ruxolitinib-Arm dar, gefolgt von den einzelnen Subgruppen.

Quelle: CSR INCB 18424-351 Figure 23, Seite 139

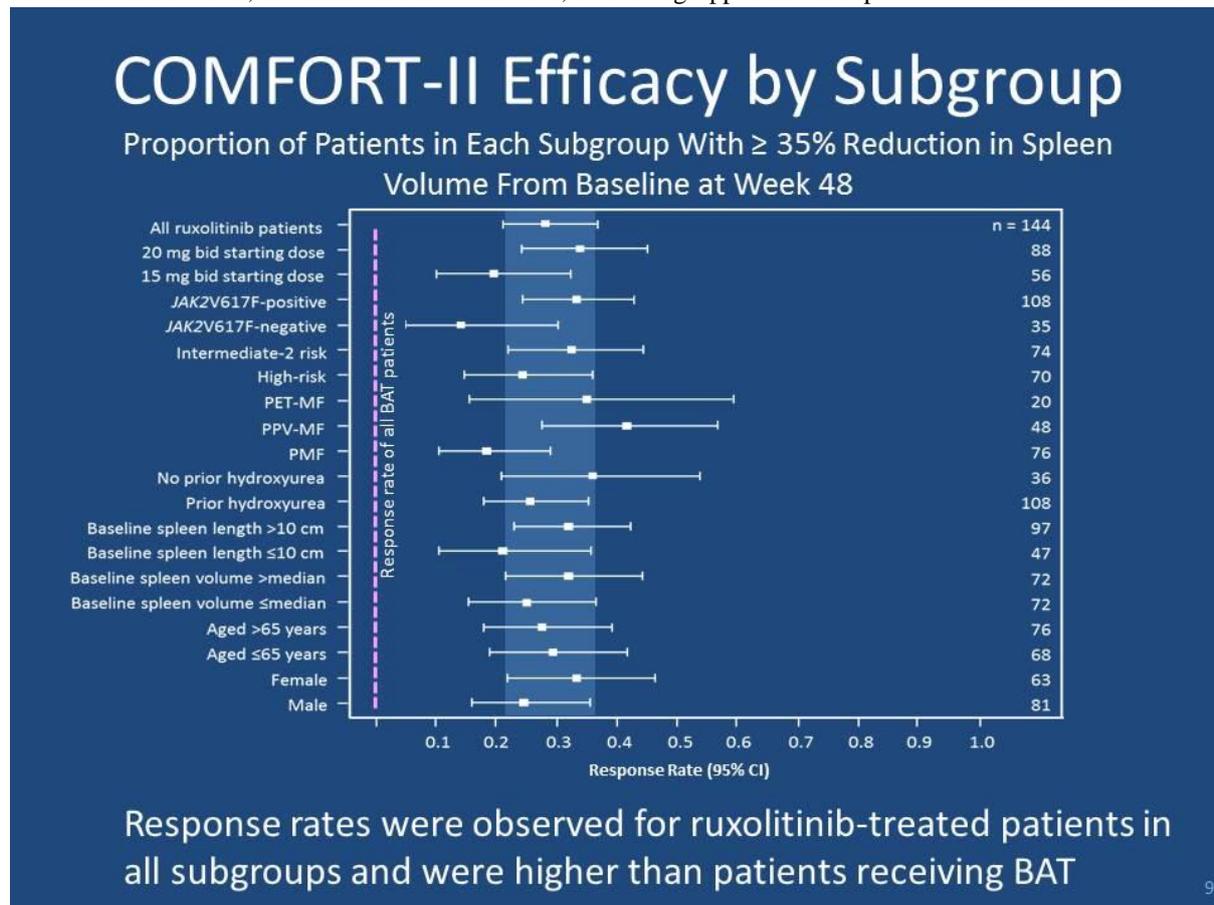


Abbildung 16: Subgruppenanalyse der Wirksamkeit in COMFORT II (CINC424A2352)

Quelle: Harrison C et al, Ruxolitinib provides Reductions in Splenomegaly across Subgroups: An Analysis of Spleen Response in the COMFORT II Study, ASH 2011, Folie 9 [16]

Abbildung 16 zeigt die Ansprechraten (Anteil der Patienten mit Milzvolumenrückgang um $\geq 35\%$) in den einzelnen Subgruppen des Ruxolitinib-Arms der Studie COMFORT II (CINC424A2352) an Woche 48. Dargestellt ist jeweils der Anteil an Patienten mit dem 95% Konfidenz-Intervall. Der Stichprobenumfang der jeweiligen Subgruppe ist auf der rechten Seite angegeben, die senkrechte rote Linie auf der linken Seite bei 0 markiert den Anteil der Patienten mit Milzvolumenreduktion $\geq 35\%$ Vergleichsarm BAT.

Der senkrechte hellblaue Balken stellt den 95%-Konfidenzbereich für den Durchschnittswert aller Patienten des ITT-Sets im Ruxolitinib-Arm dar.

Keine der Ruxolitinib-Subgruppen unterschied sich signifikant vom Durchschnitt aller Ruxolitinib-Patienten oder von einer anderen Subgruppe der jeweiligen Kategorie. Gleichzeitig war der Behandlungserfolg mit Ruxolitinib bei sämtlichen untersuchten Subgruppen signifikant besser als unter BAT.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose	Beträchtlich: Signifikanter Rückgang der Milzvergrößerung, erhebliche Linderung der klinischen Symptomatik, starke Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit

Sämtliche untersuchten Subgruppen unterscheiden sich signifikant positiv von der Vergleichsbehandlung.

Damit besteht subgruppenübergreifend ein beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Ruxolitinib.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ruxolitinib für einzelne Patientengruppen ist in Tabelle 35 dargestellt.

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

4.4.4.4 Charakterisierung der zur Bestimmung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens herangezogenen Studien

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 36 bis Tabelle 40) Charakteristika und Details der in diesem Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogenen Studien dargestellt.

Tabelle 36: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib

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])
Placebokontrolliert						
COMFORT- I (INCB 18424-351)	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [Clinicaltrials.gov NCT00952289]	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-80 [10]
aktivkontrolliert, Vergleichstherapie: BAT						
COMFORT II (CINC424A235 2)	Ja	Ja	Nein	Ja (gekürzt) Novctrd.com [CINC424A2352]	Ja [Clinicaltrials.gov NCT00934544] EudraCT Nr. 2009-009858-24	Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98 [17]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
Stand: 07.09.2012

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

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])
<p>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.</p>						

Tabelle 37: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COMFORT I (INCB 18424-351)	RCT, doppelblind, parallel Bei Therapieversagen Studienende und Crossover zu offenem Ruxolitinib möglich	Erwachsene mit primärer oder sekundärer Myelofibrose (PMF, PPV-MF, PET-MF), die unter anderen Therapien resistent oder refraktär waren, diese nicht vertragen haben oder aus anderen Gründen nicht infrage kommen. - Hochrisiko (3 IWG-MRT-Risikofaktoren) oder Intermediärrisiko-2 (2 IWG-MRT-Risikofaktoren) - Lebenserwartung ≥ 6 Monate - Tastbare Milzlänge mindestens 5 cm vom linken	Ruxolitinib Tabletten 2 x tgl. 15 mg (3 Tabletten) oder 2 x tgl. 20 mg (4 Tabletten) (n= 155) Placebo 2 x tgl. 3 oder 4 Tabletten (n= 154)	Washout bei früherer MF-Therapie: 28 Tage Behandlung: ohne Enddatum primäre Datenanalyse nachdem alle Patienten 24 Wochen und 50% der Patienten 36 Wochen beendet haben Nachbeobachtung: Alle Patienten mit Milzwachstum $>25\%$ konnten die Studie beenden und zu offener Therapie mit Ruxolitinib wechseln	68 Zentren in den USA, 6 Zentren in Kanada und 15 Zentren in Australien 24.08.2009-02.11.2010 (Primäranalyse)	(Jeweils nach 24 Wochen) <u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentsatz der Patienten mit Rückgang des Milz Volumens um $\geq 35\%$ (MRT, CT) <u>sekundäre Endpunkte:</u> - Dauer des Ansprechens, - Prozentsatz der Patienten mit Symptomlinderung im TSS um $\geq 50\%$ - Gesamt Rückgang des TSS, - Gesamt-Überleben - Lebensqualität (QLQ-C30), ECOG Status

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
Stand: 07.09.2012

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind /einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Rippenbogen - JAK-Inhibitor naiv - Periphere Blasten <10%, Hb < 10g/dl - CD34+ > 20x 10 ⁶ - ausreichende Leber- und Nierenfunktion				

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
Stand: 07.09.2012

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COMFORT II (CINC424A23 52)	RCT, offen, parallel, stratifiziert nach Risikogruppe Bei Therapieversagen Studienende und Crossover zu offenem Ruxolitinib mögliche	- Erwachsene mit primärer oder sekundärer Myelofibrose (PMF, PPV-MF, PET-MF), - Hochrisiko (3 IWG-Risikofaktoren) oder Intermediärrisiko-2 (2 IWG-MRT-Risikofaktoren) - Lebenserwartung ≥ 6 Monate - Tastbare Milzlänge mindestens 5 cm vom linken Rippenbogen - Periphere Blasten $< 10\%$, Hb < 10 g/dl - ausreichende Leber-Nieren- und Knochenmarksfunktion - stabiles Therapieregimen für mindestens 4	Ruxolitinib-Tabletten 2 x tgl. 15 mg (3 Tab) oder 2 x tgl. 20 mg (4 Tabletten) (n=146) BAT nach Ermessen des Prüfarztes (n= 73): - n = 24 (33%) keine Medikation - n = 49 (67%) Medikation, davon u.a.: - n = 34 Hydroxycarbamid - 12 Glucocorticoide - 5 Epoetin alfa - 3 Thalidomid - 2 Lenalidomid - 3 Danazol	Screening und Washout 28 Tage Behandlung: bis zu 144 Wochen (Nachbeobachtung auf Wunsch länger) primäre Datenanalyse nachdem alle Patienten 48 Wochen beendet haben; Weiterbehandlung für bis zu 96 Wochen möglich Nachbeobachtung: 28 bis 37 Tage nach Absetzen von Ruxolitinib BAT- Patienten mit Progression (Milzwachstum $> 25\%$ oder Splenektomie) konnten die Studie	56 Zentren in 9 europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien) 01. Juli .2009- 04.Januar 2011 (Datenschluss für Primäranalyse) Offenen Nachbeobachtungsphase läuft noch	<u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentsatz der Patienten mit Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (MRT, CT) nach 48 Wochen <u>sekundäre Endpunkte:</u> - Prozentsatz der Patienten mit Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$ (MRT, CT) nach 24 Wochen - Lebensqualität (QLQ-C30), FACT-Lym, ECOG-Status

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
 Stand: 07.09.2012

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind /einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Wochen vor Studienbeginn - JAK-Inhibitor naiv	- 3 Interferon alfa - 3 Mercaptopurin	beenden und zu offener Therapie mit Ruxolitinib wechseln Für Survival: ab Protokoll-Amendment 3 Erhebung von Überlebensdaten, Leukämie und Folgetherapien alle 3 Monate		

Tabelle 38: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
 Stand: 07.09.2012

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

Studie	<Ruxolitinib>	<Kontrollgruppe>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
COMFORT I (INCB 18424-351)	Ruxolitinib Tabletten, 2x täglich Beginn: 2x 15 mg oder 2 x 20 mg, entsprechend dem Blutbild; Dosisanpassungen möglich	Placebo, 2 x täglich, Dosisanpassungen möglich nach Zahl der eingenenomenen Tabletten	Dosisanpassung nach 4 Wochen möglich: Erhöhung um 5 mg 2x tgl. (Schema S.39 CSR) bei unzureichender Wirksamkeit nach 4 Wochen (weniger als 40% Milzlängenabnahme) und Thrombozytenzahl $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ und Leukozytenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ seit Baseline Dosisenkungen bei Blutungsneigung (Schema S.40 CSR): - bei Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$: Therapiepause - bei Thrombozytenzahl $< 50\ 000/\mu\text{l}$: Therapiepause 50 00-125 000/ μl Dosisanpassung nach Thrombozytenzahl und Dosishöhe
COMFORT II (CINC424A2352)	Ruxolitinib Tabletten, 2x täglich Beginn: 2x 15 mg oder 2 x 20 mg, entsprechend dem Blutbild; Dosisanpassungen möglich	BAT nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes	Dosisanpassung nach 4 Wochen möglich: Erhöhung um 5 mg 2x tgl. bei unzureichender Wirksamkeit nach 4 Wochen (weniger als 40% Milzlängenabnahme) und Thrombozytenzahl $> 150\ 000/\mu\text{l}$ und Leukozytenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ seit Baseline Dosisenkungen bei Blutungsneigung: - Bei Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$: Therapiepause - bei Thrombozytenzahl $< 50\ 000/\mu\text{l}$: Therapiepause 50 00-125 000/ μl Dosisanpassung nach Thrombozytenzahl und Dosishöhe

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

Tabelle 39: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ruxolitinib

Studie	COMFORT I (INCB 18424-351)			COMFORT II (CINC424A2352)		
	Ruxolitinib	Placebo	Gesamt	Ruxolitinib	BAT	Gesamt
N	155	154	309	146	73	219
Alter (Jahre)						
Median (Minimum-Maximum)	66 (43-91)	70 (40-86)	68 (40-91)	67 (35-83)	66 (35-85)	66 (35-85)
≤ 65 Jahre (%) / > 65 Jahre (%)	45,2 / 54,8	33,8 / 66,2	39,5 / 60,5	47,2 / 52,8	49,3 / 50,7	47,9 / 52,1
Geschlecht w / m (%)*	49,0/51,0	42,2/57,1*	45,6/54,0*	43,2/56,8	42,5/57,5	42,9/57,1
Weiß	89,0%	90,3%	89,6%	80,8%**	91,8%**	84,5%**
BMI (kg/m²), Median	24,2	24,6	24,3			
MF-Subtyp*						
PMF	45,2%	54,5%*	49,8%	52,7%	53,4%	53,0%
PPV-MF	32,3%	30,5%*	31,4%	32,9%	27,4%	31,1%
PET-MF	22,6%	14,3%*	18,4%	14,4%	19,2%	16,0%
Klinische Parameter						
Hydroxyurea-Vortherapie	67,1%	56,5%	61,8%	75,3%	68,5%	73,1%
Milzvolumen (cm ³), Median (Minimum-Maximum)	2597,7 cm ³	2566,3 cm ³	2595,4 cm ³	2407,6 cm ³ (451-7765)	2317,9 cm ³ (728-7701)	2381,2 cm ³ (451-7765)
Tastbare Milzlänge, Median	16 cm	16 cm	16 cm	14 cm	15 cm	15 cm
IWG-MRT-Risikostufe 3 (Hoch)	58,1%	64,3%	61,2%	60,3%	58,9%	59,8%
IWG-MRT-Risiko Intermediär 2*	41,3%*	35,1%	38,2%*	39,7%*	39,7%**	39,7%**
V617F-Mutation**	72,9%**	79,9%**	76,4%**			

* Daten von 1 Patient fehlen/unbekannt, da alle Unterlagen beim Umzug des Prüfzentrums verloren gingen;

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose
Stand: 07.09.2012

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

** Daten von mehreren Patienten fehlenaus Datenschutzgründen

Quellen: CSR INCB 18424-351, Tabelle 7,8,10 Seite 70ff, Tabelle 14.1.3.1.1 Seite 233ff und CSR CINC424A2352, Tabelle 11-2,11-3, 11-4, Seite 58 ff

Tabelle 40: Verzerrungspotential der untersuchten Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
COMFORT I (INCB 18424-351)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
COMFORT II (CINC424A2352)	ja	ja	nein	nein*	nein	nein	niedrig

4.4.4.5 Ergebnisse der zusätzlich durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche

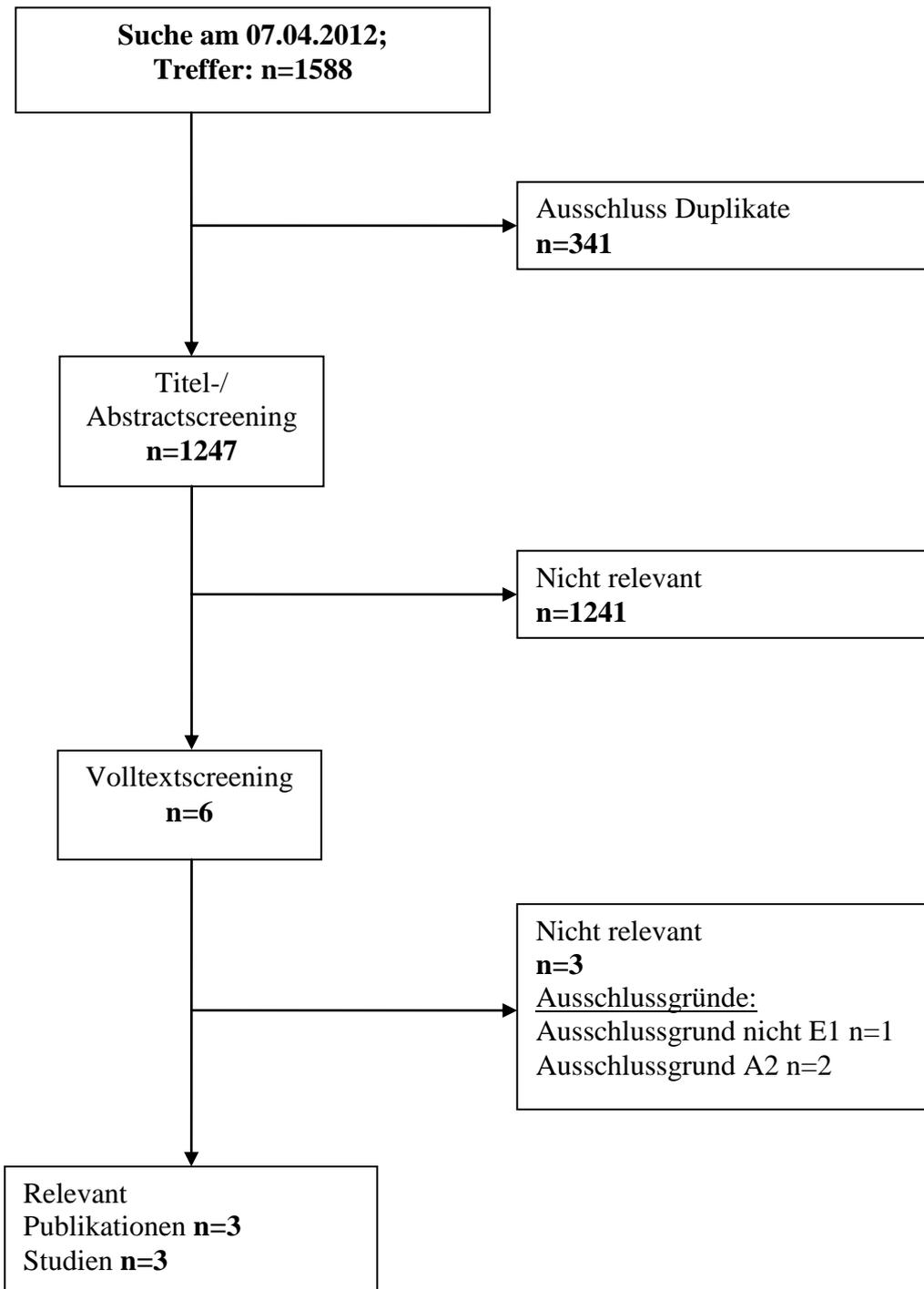


Abbildung 17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien und prospektiv vergleichenden Kohortenstudien mit Ruxolitinib bzw. den Einzeltherapien der BAT

In Abbildung 17 ist der Ablauf der bibliografischen Recherche dargestellt. Im Ergebnis erfüllten folgende Studien die Einschlusskriterien:

1. Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica*. 2006;91(8):1027-32 [5]
2. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807 [10]
3. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98 [17]

Die Publikationen von Verstovsek et al. 2012 [10] und von Harrison et al. 2012 [17] berichten über die Ergebnisse der Zulassungsstudien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT II (CINC424A2352). Diese Zulassungsstudien wurden gemäß der Beratung mit dem G-BA vom 21.03.2012 für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen und deshalb ausführlich in Kapitel 4.4.4 beschrieben. Die Publikationen [10] und [17] werden daher nicht dargestellt.

Darüber hinaus erfüllte nur die Studie von Abgrall et al., 2006 [5] die Einschlusskriterien und wird dargestellt.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 41 bis Tabelle 43) beschreiben Studiendesign und Studienpopulation dieser Studie (weitere Informationen werden in Anhang 4-F Tabelle 49 hinterlegt).

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

Tabelle 41: Charakterisierung der Studie von Abgrall et al., 2006 [5]

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Abgrall 2006	RCT, doppelblind, parallel	Anämische Patienten mit fortgeschrittener primärer Myelofibrose	Thalidomid (n= 26) Placebo (n= 26)	Behandlung: 180 Tage	Frankreich 1/2003 – 6/2003	Anstieg des Hämoglobinspie- gels ≥ 2 g/dL oder 20% Reduktion der mittleren Anzahl von Erythrozyten- Transfusionen (Vergleich letzte 3 Monate der Studie zu 3 Monate vor Studienbeginn); Reduktion der Milzgröße ECOG Leistungsstatus EORTC QLQ- C30 Überlebensrate

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 42: Charakterisierung der Interventionen – Studie von Abgrall et al., 2006 [5]

Studie	Thalidomid	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Abgrall et al, 2006	Thalidomid 400mg/d für 15 Tage, dann Steigerung auf maximal 800mg/d oder Reduzierung nach Wirksamkeit und Verträglichkeit Evaluierung und Dosisanpassung an Tag 15, 30, 60, 90, 120 und 150	Placebo für 15 Tage, dann Steigerung auf maximal 800mg/d oder Reduzierung nach Wirksamkeit und Verträglichkeit Evaluierung und Dosisanpassung an Tag 15, 30, 60, 90, 120 und 150	Andere Behandlungen wie Chemotherapie, Androgene, Interferon, Steroide oder Bestrahlung der Milz waren während der Studie nicht erlaubt und mussten mindestens 1 Monat vor Studienbeginn abgesetzt werden

Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie von Abgrall et al., 2006 [5]

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (Mittelwert±Stand- ardfehler)	Geschlecht w /m (%)	Patienten mit Erythrocyt ransfusionen	Dupriez Score		
					Niedrig	Mittel	Hoch
Abgrall 2006							
Thalidomid	26	68,0±8,1	31%/69%	21	1	12	13
Placebo	26	64,6±11	23%/77%	19	0	16	10

Tabelle 44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studie von Abgrall et al., 2006 [5]

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Abgrall et al., 2006	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja	niedrig

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie von Abgrall et al., 2006 ist in Tabelle 44 dargestellt. Der zugehörige Bewertungsbogen wurde in Anhang 4-G Tabelle 52 hinterlegt. Insgesamt wurde das Verzerrungspotential als niedrig eingeschätzt.

Bei der Studie über die Abgrall et al. berichten handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase IIB – Studie, die zwischen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Januar 2001 und Juni 2003 in 19 französischen Krankenhäusern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden anämische Patienten mit primärer Myelofibrose. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Myelofibrose, die Folge anderer myeloproliferativen Erkrankungen war. Intervention war die Behandlung mit 100 mg Thalidomid Kapseln. Initial wurde eine Dosis von 400 mg/d verabreicht, die im Laufe des Behandlungszeitraums von 180 Tagen je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst wurde (max 800 mg/d). Der Kontrollgruppe wurden Placebo-Kapseln verabreicht. Bei Patienten, die keine Bluttransfusionen benötigten war der primäre Zielparameter ein Anstieg des Hämoglobinspiegels ≥ 2 g/dL. Bei Patienten, die Bluttransfusionen benötigten war der primäre Zielparameter eine Reduktion der transfundierten Erythrozytenkonzentrate um 20%. Sekundäre patientenrelevante Parameter waren eine Reduktion der Milzgröße (Messung im Ultraschall und klinisch), und eine Änderung des ECOG Status, des EORTC QLQ-C30 und die Überlebensrate.

Nur 9 Patienten in der Thalidomid-Gruppe und 14 Patienten in der Placebo-Gruppe wurden über die gesamte Behandlungsphase von 180 Tagen ohne größere Abweichungen vom Prüfplan behandelt. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Thalidomid vorzeitig beendet, aufgrund mangelnder Verträglichkeit bei höheren Dosen.

Selbst in der „per protocol“-Analyse konnte eine Wirksamkeit bezüglich des primären Zielkriteriums nicht gezeigt werden. Der einzig signifikante positive Effekt von Thalidomid im Vergleich zu Placebo bestand in einer geringeren Zunahme der Milzgröße (gemessen im Ultraschall).

Zusammenfassend war Thalidomid in dieser placebokontrollierten Studie weder wirksam zur Behandlung der Anämie (primäre Endpunkte), noch zur Reduktion der Milzgröße. Mit Thalidomid behandelte Patienten hatten auch keinen Vorteil bezüglich der Lebensqualität oder der Überlebensrate. Gleichzeitig war Thalidomid schlecht verträglich. Allerdings war die Fallzahl vermutlich (die Fallzahlschätzung wird nicht berichtet) nicht ausreichend groß, um Unterschiede bei den Endpunkten zur Lebensqualität oder Überlebensrate zu entdecken.

Die Aktualisierung der Literaturrecherche am 07.06.2012 ergab 86 Treffer. Diese enthielten 7 Dubletten. Nur zwei der verbleibenden 79 Treffer wurden im Titel/Abstractscreening als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die bereits in der Recherche am 07.04.2012 identifizierten Publikationen von Verstovsek et al. 2012 [10] und von Harrison et al. 2012 [17]. Die übrigen 77 Treffer wurden als nicht relevant bewertet.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

Es werden keine weiteren Unterlagen oder Surrogatendpunkte vorgelegt.

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

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.

COMFORT I: INCB-018424-351	Clinicaltrials.gov NCT00952289
COMFORT II: Incyte:INCB-018424-352 ,	Novartis CINC424A2352 Clinicaltrials.gov NCT00934544 EUDRA-CT Nr. 2009-009858-24

(Mit Übergang der Sponsor-Verantwortung von Incyte auf Novartis änderte sich am 15. März 2010 die Studiennummer der zweiten Zulassungsstudie COMFORT II.)

Datenquellen:

CSR INCB-18424-351.

Sandor V RUXOLITINIB INCB 18424-351 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) 27. April 2011, Novartis, Interne Daten

Hours-Zesiger P, Stalbovskaya V. INC424 (ruxolitinib) Addendum 1 to Clinical Study Report CINC424A2352 (Overall Survival Update) A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF) 08. November 2011

CSR CINC424A2352: Waltzman R, Mc Quitty M, Hours-Zesiger P et al., INC424 (ruxolitinib) CINC424A2352 A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary yelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). 17. Oktober 2011, Novartis, Interne Daten

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

CSR INCB 18424-351. Sandor V RUXOLITINIB INCB 18424-351 A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF) 27. April 2011, Novartis, Interne Daten

CSR CINC424A2352: Waltzman R, Mc Quitty M, Hours-Zesiger P et al., INC424 (ruxolitinib) CINC424A2352 A randomized study of the JAK inhibitor INC424 tablets compared to best available therapy in subjects with primary yelofibrosis (PMF), post-polycythemia veramyelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). 17. Oktober 2011, Novartis, Interne Daten

[1] Mesa RA, Schwager S, Radia D, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res.* 2009;33:1199-1203

[2] Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer.* 2011;117(21):4869-7

[3] Guyatt, GH, Osboa, D, Wu A et al., Methods to Explain the Clinical Significance of Health Status Measures, *Mayo Clin Proc.* 2002;77:371-383

[4] Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - November 2011 - Number 1.

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

[5] Abgrall JF, Guibaud I, Bastie JN, et al., Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica.* 2006 91(8):1027-32

[6] Cervantes F. How I treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2011; 1 (e37) 1-6.

[7] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006;108(5):1497-503

[8] Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al., Results of COMFORT-I, a Randomized Double-Blind, Phase III Trial of JAK1 / JAK2 Inhibitor Ruxolitinib (INCB18424) vs Placebo for Patients With Myelofibrosis. The 47th Annual ASCO Meeting, Chicago, IL, USA. *J Clin Oncol.* 2011; Suppl [Abstract 6500]

[9] DGHO-Leitlinie: Griebhammer M, Petrides PE, Lengfelder E. primäre Myelofibrose (OMF) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2010 <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/primaere-myelofibrose-pmf>

[10] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9):799-807

[11] Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Consistent Benefit of Ruxolitinib Over Placebo in Spleen Volume Reduction and Symptom Improvement Across Subgroups and Overall Survival Advantage: Results from COMFORT-I. The 53rd Annual ASH meeting, San Diego, CA. *Blood.* 2011; Suppl [Abstract 278]

[12] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: A Quality of Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76

[13] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44

[14] Mesa RA, Gotlib J, Gupta V et al, Associations Between Improvements in Myelofibrosis (MF) Symptoms and Quality of Life Measures With Splenomegaly Reduction in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of the JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib Versus Placebo in Patients With MF, The 53rd Annual ASH meeting, San Diego, CA. *Blood.* 2011;Suppl [Abstract 3842]

[15] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al Results of COMFORT-I, a Randomized Double-Blind, Phase III Trial of JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib (INCB018424) versus Placebo for Patients With Myelofibrosis. Abstract 505 Congress of the European Hematology Association 2011

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

[16] Harrison C, Kiladjian JJ, Gisslinger H et al, Ruxolitinib provides Reductions in Splenomegaly Across Subgroups: An Analysis of Spleen Response in the COMFORT-II Study, The 53rd Annual ASH meeting, San Diego, CA. Blood. 2011;Suppl [Abstract 279]

[17] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):787-98

[18] Wong SS, 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):451-5

[19] Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. J Med Libr Assoc. 2006;94(2):130-6. Erratum in: J Med Libr Assoc. 2006;94(3):354

[20] Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11

[21] Burgardt C, Rechtsgutachten z. Nutzenbewertung von Orphan drugs nach § 35 a SGB V, 26.04.2012, unveröffentlicht.

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 [18] – 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

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

Datenbankname Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 2003 – 07.04.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	INAHTA	10997
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	1
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1
4	2 OR 3	1

Datenbankname Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.06.2012

Zeitsegment 2003 – 07.06.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	INAHTA	11176
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	1
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1
4	2 OR 3	1

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 1995 – 07.04.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	7213
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0

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

3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	0
4	2 OR 3	0

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.06.2012

Zeitsegment 1995 – 07.06.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	7317
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	0
4	2 OR 3	0

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 1995 – 07.04.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	11720
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1
4	2 OR 3	1

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database

Suchoberfläche DIMDI

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

Datum der Suche 07.06.2012

Zeitsegment 1995 – 07.06.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	11886
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1
4	2 OR 3	1

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 2002 – 07.04.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDAR94	16773
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1
4	2 OR 3	1

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.06.2012

Zeitsegment 2002 – 07.06.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDAR94	17084
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	0
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	1

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Stand: 07.09.2012

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

4	2 OR 3	1
---	--------	---

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 1948 – 07.04.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	667476
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	18
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	46
4	2 OR 3	46

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.06.2012

Zeitsegment 07.04.2012 – 07.06.2012

Suchfilter Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	671460
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	20
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	49
4	2 OR 3	49
5	4 AND RD=07.04.2012 TO 07.06.2012	3

Datenbankname MEDLINE

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 07.04.2012

Zeitsegment 1960 – 07.04.2012

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

Suchfilter Filter für RCT nach Glanville 2006– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for RCT (2008 rev) [19], und Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [20]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21684608
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	4445
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	6120
4	2 OR 3	6120
5	RUXOLITINIB? OR INCB-018424? OR INCB018424? OR INCB18424? OR INCB 18424? OR INC424? OR INC 424? OR JAKAVI?	55
6	TE=INCB018424	27
7	HYDROXYCARBAMID? OR HYDROXYCARBAMIN? OR HYDROXYUREA? OR CARBAMOXYUREA? OR BRN 1741548 OR BRN1741548 OR BM 1741548 OR BM1741548	9532
8	CT=HYDROXYCARBAMID? OR CT=HYDROXYUREA?	6836
9	MELPHALAN? OR MELFALAN? OR ALKERAN OR PHENYLALANINE MUSTARD OR LEVOFOLAN? OR SARCOLYSIN?	8511
10	CT=MELPHALAN?	6107
11	ANAGRELID? OR BL 416201 OR BL416201	282
12	TE=ANAGRELID?	201
13	PREDNISON? OR DELTA CORTISONE OR DELTACORTISONE OR METHYLPREDNISON?	42383
14	CT=PREDNISON?	32556
15	PREDNISOLON? OR DEHYDROHYDROCORTISON?	35774
16	CT=PREDNISOLON?	27216
17	METHYLPREDNISOLON? OR METHYLENEDIPREDNISOLON? OR U 7532 OR U7532	19393
18	CT=METHYLPREDNISOLON?	15251
19	EPOETIN? ALFA OR EPOETIN? ALPHA OR ERYTHROPOIETIN? ALFA OR ERYTHROPOIETIN? ALPHA	1595
20	CT=ERYTHROPOIETIN? OR TE=EPOETIN ALFA	19797
21	THALIDOMID? OR TALIDOMID?	7134
22	CT=THALIDOMID?	5567
23	LENALIDOMID? OR REVLIMID OR REVIMID OR CC 5013 OR CC5013	1387
24	TE=LENALIDOMID?	813
25	MERCAPTOPYRIMIDIN? OR PURINETHOL?	6712
26	CT=6-MERCAPTOPYRIMIDINE	5239
27	THIOGUANIN? OR TIOPURIN?	3724
28	CT=THIOGUANIN?	2287

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

29	DANAZOL?	2718
30	CT=DANAZOL?	2104
31	PEGASYS OR PEGINTERFERON ALFA? OR PEGINTERFERON ALPHA? OR RO 25-8310? OR RO258310? OR RO25 8310?	3480
32	TE=PEGINTERFERON ALFA?	3190
33	INTERFERON ALFA? OR INTERFERON ALPHA?	29222
34	CT=INTERFERON-ALPHA	21926
35	ASPIRIN? OR ACETYLSALICYLIC ACID	51760
36	CT=ASPIRIN	35285
37	CYTARABIN?	13900
38	CT=CYTARABIN?	12426
39	COLCHICIN?	16831
40	CT=COLCHICIN?	12140
41	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	247160
42	DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL OR DT=COMPARATIVE STUDY	2045584
43	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	597177
44	PLACEBO/AB OR PLACEBO/TI	139601
45	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	300752
46	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	250031
47	QF=DRUG THERAPY	1507296
48	CT D COHORT STUDIES	1149214
49	CT D PROSPECTIVE STUDIES	310768
50	CT D FOLLOW-UP STUDIES	436687
51	CT D RISK FACTORS	472081
52	COMPAR?	3890865
53	GROUP#	2332400
54	MULTIVARIATE	175234
55	COHORT	246128
56	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	407846
57	PROSPECTIV?/TI OR PROSPECTIV?/AB	368626
58	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57	7478453
59	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3658388
60	58 NOT 59	6179098
61	4 AND 41 AND 60	621

Datenbankname MEDLINE

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

Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 07.06.2012
Zeitsegment 07.04.2012 – 07.06.2012
Suchfilter Filter für RCT nach Glanville 2006– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for RCT (2008 rev) [19], und Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [20]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	21844252
2	CT D PRIMARY MYELOFIBROSIS	4472
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	6160
4	2 OR 3	6160
5	RUXOLITINIB? OR INCB-018424? OR INCB018424? OR INCB18424? OR INCB 18424? OR INC424? OR INC 424? OR JAKAVI?	62
6	TE=INCB018424	32
7	HYDROXYCARBAMID? OR HYDROXYCARBAMIN? OR HYDROXYUREA? OR CARBAMOXYUREA? OR BRN 1741548 OR BRN1741548 OR BM 1741548 OR BM1741548	9568
8	CT=HYDROXYCARBAMID? OR CT=HYDROXYUREA?	6867
9	MELPHALAN? OR MELFALAN? OR ALKERAN OR PHENYLALANINE MUSTARD OR LEVOFOLAN? OR SARCOLYSIN?	8554
10	CT=MELPHALAN?	6136
11	ANAGRELID? OR BL 416201 OR BL416201	282
12	TE=ANAGRELID?	201
13	PREDNISON? OR DELTA CORTISONE OR DELTACORTISONE OR METHYLPREDNISON?	42610
14	CT=PREDNISON?	32713
15	PREDNISOLON? OR DEHYDROHYDROCORTISON?	35979
16	CT=PREDNISOLON?	27349
17	METHYLPREDNISOLON? OR METHYLENEDIPREDNISOLON? OR U 7532 OR U7532	19510
18	CT=METHYLPREDNISOLON?	15334
19	EPOETIN? ALFA OR EPOETIN? ALPHA OR ERYTHROPOIETIN? ALFA OR ERYTHROPOIETIN? ALPHA	1607
20	CT=ERYTHROPOIETIN? OR TE=EPOETIN ALFA	19912
21	THALIDOMID? OR TALIDOMID?	7221
22	CT=THALIDOMID?	5643
23	LENALIDOMID? OR REVLIMID OR REVIMID OR CC 5013 OR CC5013	1448
24	TE=LENALIDOMID?	848

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

25	MERCAPTOPURIN? OR PURINETHOL?	6745
26	CT=6-MERCAPTOPURINE	5256
27	THIOGUANIN? OR TIOGUANIN?	3739
28	CT=THIOGUANIN?	2296
29	DANAZOL?	2731
30	CT=DANAZOL?	2112
31	PEGASYS OR PEGINTERFERON ALFA? OR PEGINTERFERON ALPHA? OR RO 25-8310? OR RO258310? OR RO25 8310?	3581
32	TE=PEGINTERFERON ALFA?	3298
33	INTERFERON ALFA? OR INTERFERON ALPHA?	29480
34	CT=INTERFERON-ALPHA	22159
35	ASPIRIN? OR ACETYLSALICYLIC ACID	52142
36	CT=ASPIRIN	35475
37	CYTARABIN?	13956
38	CT=CYTARABIN?	12475
39	COLCHICIN?	16883
40	CT=COLCHICIN?	12170
41	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	248722
42	DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL OR DT=COMPARATIVE STUDY	2059036
43	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	605443
44	PLACEBO/AB OR PLACEBO/TI	140881
45	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	304983
46	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	252145
47	QF=DRUG THERAPY	1520978
48	CT D COHORT STUDIES	1163613
49	CT D PROSPECTIVE STUDIES	314785
50	CT D FOLLOW-UP STUDIES	441108
51	CT D RISK FACTORS	478085
52	COMPAR?	3930239
53	GROUP#	2358108
54	MULTIVARIATE	178605
55	COHORT	251382
56	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	413361
57	PROSPECTIV?/TI OR PROSPECTIV?/AB	373970
58	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57	7553583
59	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3677819
60	58 NOT 59	6244801
61	4 AND 41 AND 60	634

62	61 AND RD=07.04.2012 TO 07.06.2012	57
-----------	---	-----------

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 07.04.2012
Zeitsegment 1974 – 07.04.2012
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, und Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [20]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	20781957
2	CT D MYELOFIBROSIS OR CT D MYELOID METAPLASIA OR CT D POST POLYCYTHEMIA VERA MYELOFIBROSIS	5623
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	6582
4	2 OR 3	6582
5	RUXOLITINIB? OR INCB-018424? OR INCB018424? OR INCB18424? OR INCB 18424? OR INC424? OR INC 424? OR JAKAVI?	188
6	CT=RUXOLITINIB?	87
7	HYDROXYCARBAMID? OR HYDROXYCARBAMIN? OR HYDROXYUREA? OR CARBAMOXYUREA? OR BRN 1741548 OR BRN1741548 OR BM 1741548 OR BM1741548	18199
8	CT=HYDROXYCARBAMID? OR CT=HYDROXYUREA?	16607
9	MELPHALAN? OR MELFALAN? OR ALKERAN OR PHENYLALANINE MUSTARD OR LEVOFOLAN? OR SARCOLYSIN?	24101
10	CT=MELPHALAN?	23212
11	ANAGRELID? OR BL 416201 OR BL416201	882
12	CT=ANAGRELID?	862
13	PREDNISON? OR DELTA CORTISONE OR DELTACORTISONE OR METHYLPREDNISON?	113513
14	CT=PREDNISON?	109284
15	PREDNISOLON? OR DEHYDROHYDROCORTISON?	85530
16	CT=PREDNISOLON?	177457
17	METHYLPREDNISOLON? OR METHYLENEDIPREDNISOLON? OR U 7532 OR U7532	63015
18	CT=METHYLPREDNISOLON?	61514
19	EPOETIN? ALFA? OR EPOETIN? ALPHA? OR	1403

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

	ERYTHROPOIETIN? ALFA? OR ERYTHROPOIETIN? ALPHA?	
20	CT=ERYTHROPOIETIN? OR CT=RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN	34181
21	THALIDOMID? OR TALIDOMID?	16286
22	CT=THALIDOMID?	15677
23	LENALIDOMID? OR REVLIMID OR REVIMID OR CC 5013 OR CC5013	4103
24	CT=LENALIDOMID?	3948
25	MERCAPTOPURIN? OR PURINETHOL?	18216
26	CT=MERCAPTOPURINE	17171
27	THIOGUANIN? OR TIOGUANIN?	8751
28	CT=TIOGUANIN?	7633
29	DANAZOL?	7041
30	CT=DANAZOL?	6788
31	PEGASYS OR PEGINTERFERON ALFA? OR PEGINTERFERON ALPHA? OR RO 25-8310? OR RO258310? OR RO25 8310?	7368
32	CT=PEGINTERFERON ALFA? OR CT=PEGINTERFERON ALPHA?	7211
33	INTERFERON ALFA? OR INTERFERON ALPHA?	20755
34	CT=INTERFERON ALFA? OR CT=ALPHA? INTERFERON	54996
35	ASPIRIN? OR ACETYLSALICYLIC ACID	140081
36	CT=ASPIRIN	132425
37	CYTARABIN?	41352
38	CT=CYTARABIN?	41345
39	COLCHICIN?	24730
40	CT=COLCHICIN?	23086
41	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	616475
42	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	635187
43	PLACEBO?	259896
44	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	116950
45	CT D CLINICAL ARTICLE	1298200
46	CT D CONTROLLED STUDY	3811386
47	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	1945326
48	CT D PROSPECTIVE STUDY	169045
49	COHORT	212289
50	COMPAR?	3971603
51	GROUP#	2473799
52	MULTIVARIATE	165476
53	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	443820
54	PROSPECTIV?/TI OR PROSPECTIV?/AB	389453
55	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51	9021057

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

	OR 52 OR 53 OR 54	
56	4 AND 41 AND 55	918

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 07.06.2012
Zeitsegment 07.04.2012 – 07.06.2012
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, und Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [20]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	20942621
2	CT D MYELOFIBROSIS OR CT D MYELOID METAPLASIA OR CT D POST POLYCYTHEMIA VERA MYELOFIBROSIS	5701
3	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA	6668
4	2 OR 3	6668
5	RUXOLITINIB? OR INCB-018424? OR INCB018424? OR INCB18424? OR INCB 18424? OR INC424? OR INC 424? OR JAKAVI?	223
6	CT=RUXOLITINIB?	118
7	HYDROXYCARBAMID? OR HYDROXYCARBAMIN? OR HYDROXYUREA? OR CARBAMOXYUREA? OR BRN 1741548 OR BRN1741548 OR BM 1741548 OR BM1741548	18317
8	CT=HYDROXYCARBAMID? OR CT=HYDROXYUREA?	16719
9	MELPHALAN? OR MELFALAN? OR ALKERAN OR PHENYLALANINE MUSTARD OR LEVOFOLAN? OR SARCOLYSIN?	24298
10	CT=MELPHALAN?	23403
11	ANAGRELID? OR BL 416201 OR BL416201	893
12	CT=ANAGRELID?	873
13	PREDNISON? OR DELTA CORTISONE OR DELTACORTISONE OR METHYLPREDNISON?	114430
14	CT=PREDNISON?	110166
15	PREDNISOLON? OR DEHYDROHYDROCORTISON?	86276
16	CT=PREDNISOLON?	179016
17	METHYLPREDNISOLON? OR METHYLENEDIPREDNISOLON? OR U 7532 OR U7532	63657
18	CT=METHYLPREDNISOLON?	62145
19	EPOETIN? ALFA? OR EPOETIN? ALPHA? OR	1411

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

	ERYTHROPOIETIN? ALFA? OR ERYTHROPOIETIN? ALPHA?	
20	CT=ERYTHROPOIETIN? OR CT=RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN	34459
21	THALIDOMID? OR TALIDOMID?	16498
22	CT=THALIDOMID?	15878
23	LENALIDOMID? OR REVLIMID OR REVIMID OR CC 5013 OR CC5013	4274
24	CT=LENALIDOMID?	4116
25	MERCAPTOPURIN? OR PURINETHOL?	18353
26	CT=MERCAPTOPURINE	17297
27	THIOGUANIN? OR TIOGUANIN?	8770
28	CT=TIOGUANIN?	7649
29	DANAZOL?	7078
30	CT=DANAZOL?	6825
31	PEGASYS OR PEGINTERFERON ALFA? OR PEGINTERFERON ALPHA? OR RO 25-8310? OR RO258310? OR RO25 8310?	7550
32	CT=PEGINTERFERON ALFA? OR CT=PEGINTERFERON ALPHA?	7388
33	INTERFERON ALFA? OR INTERFERON ALPHA?	20907
34	CT=INTERFERON ALFA? OR CT=ALPHA? INTERFERON	55414
35	ASPIRIN? OR ACETYLSALICYLIC ACID	141402
36	CT=ASPIRIN	133669
37	CYTARABIN?	41652
38	CT=CYTARABIN?	41646
39	COLCHICIN?	24855
40	CT=COLCHICIN?	23207
41	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	621743
42	RANDOM?/AB OR RANDOM?/TI	643388
43	PLACEBO?	262521
44	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	117810
45	CT D CLINICAL ARTICLE	1307842
46	CT D CONTROLLED STUDY	3857510
47	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	1963300
48	CT D PROSPECTIVE STUDY	172764
49	COHORT	217102
50	COMPAR?	4012432
51	GROUP#	2500898
52	MULTIVARIATE	168426
53	CONTROLLED/TI OR CONTROLLED/AB	449260
54	PROSPECTIV?/TI OR PROSPECTIV?/AB	394646
55	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51	9109084

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

	OR 52 OR 53 OR 54	
56	4 AND 41 AND 55	941
57	56 AND RD=07.04.2012 TO 07.06.2012	23

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. 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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.04.2012
Suchstrategie	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA
Treffer	605

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.06.2012
Suchstrategie	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA received from 04/11/2012 to 06/06/2012
Treffer	6

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.04.2012
Suchstrategie	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA
Treffer	152
Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	06.06.2012
Suchstrategie	OSTEOMYELOFIBROSIS OR MYELOFIBROSIS OR BONE MARROW FIBROSIS OR MYELOSCLEROSIS OR MYELOID METAPLASIA
Treffer	154, 2 received after 11.04.2012

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.

Volltextscreening: 6 Publikationen

Nicht relevant: 3 Publikationen

- Ausschlussgrund: nicht E1 (Population):

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al.

Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia

N Engl J Med 2005;353:33-45

- Ausschlussgrund A2 (Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation):

Anonymus, The Pharmaceutic Journal 2005; 75:38

(Zitat von Harrison et al., 2005)

London, S., 2011

[http://www.oncologyreport.com/index.php?id=6016&type=98&tx_ttnews\[tt_news\]=59130&Hash=da03e20e36](http://www.oncologyreport.com/index.php?id=6016&type=98&tx_ttnews[tt_news]=59130&Hash=da03e20e36)

(Zitat über die Studien COMFORT I (INCB 18424-351) und COMFORT.II (CINC424A2352))

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.

Es wurde keine Studie vorzeitig abgebrochen.

Tabelle 45 (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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
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.						

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

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.

Nicht zutreffend (Kapitel 4.3 ist bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht auszufüllen).

Tabelle 46 (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])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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 47 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 47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Diese Darstellung ist für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht gefordert, wird aber zur Erleichterung der Tätigkeit des GBA ausgefüllt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMFORT I (INCB 18424-351)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT I
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ruxolitinib bei zweimal täglicher Gabe im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit PMF, PPV-MF und PET-MF • Untersuchung der Auswirkungen von Ruxolitinib auf die MF- Symptomatik aus Sicht der Patienten • Populations-Pharmakokinetik von Ruxolitinib
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, doppelblind, Placebo- kontrolliert, randomisiert im Verhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach Studienbeginn: keine Das Studienprotokoll wurde ausgehend von ausgehend von der Version 1.1 vom 18. Dezember 2008 mit drei Amendments geändert, bis am 21. Juli 2009 die letztendlich verwendete Version 3.0 vorlag. Dies war vor Studienbeginn am 24. August 2009
4	Probanden / Patienten	N
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Siehe Tabelle und Studienprotokoll INCB 18424-351 S.51 ff
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische internationale Studie mit 68 Prüfzentren in den USA, 6 in Kanada und 15 in Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ruxolitinib-Tabletten zu 5 mg, oder identisch aussehende Placebotabletten 2 x tgl. Einnahme von anfänglich je 3 oder 4 Tabletten
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	Primär: Rückgang des Milzvolumens um $\geq 35\%$ nach 24 Wochen in MRT oder CT; sekundär: Ansprechdauer, Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Rückgang im Symptom-Score TSS nach 24 Wochen, Veränderung im Symptom-Score TSS nach 24 Wochen, Gesamt Überleben Erhebungszeitpunkte: UE und MFSAF2.0 täglich, MRT alle 12 Wochen

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Stand: 07.09.2012

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT I
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Siehe Studienprotokoll INCB 18424-351 Appendix 16.1.9, Sektion 5. Die geplante Fallzahl war 240 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde im Vorfeld der Studie automatisiert durch ein Computersystem mit Zufallsgenerator erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	keine
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 Patienten wurden zentral durch ein interaktives Spracherkennungssystem randomisiert, das lediglich eine Nummer ausgab, die der Prüfarzt in den elektronischen Erfassungsbogen eintrug und mit der die Medikationsflasche für den Patienten gekennzeichnet war.
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?	Nach dem Screening geeignete und willige Patienten wurden durch den Prüfarzt aufgenommen. Die Zuteilung erfolgte durch den Anruf des Prüfarztes beim interaktiven Spracherkennungssystem zentral.
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?	Doppelblindstudie (Patienten verblindet, behandelnde Ärzte verblindet, zentrale Auswerter der MRT verblindet). Die Identifikation erfolgte ausschließlich über die Patientennummer.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse des primären Studienendpunktes erfolgte in den ITT-Sets mit einem zweiseitigen alpha von 0,05. Sekundäre Endpunkte wurden nach Erweis der primären Wirksamkeit in einem fixen Sequenzschema mit jeweils einem alpha-Level von 0,05 durchgeführt.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT I		
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Subgruppenanalysen erfolgten entsprechend des primären und nachfolgend des sekundären Parameters (Anteil der Patienten mit TSS-Rückgang $\geq 50\%$) entsprechend der Hauptanalyse.		
-	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		Ruxolitinib	Placebo
		Randomisiert	155	154
		behandelt	155	154
		analysiert	155	154
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend		
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung und Screening erfolgten innerhalb von 8 bis 42 Tagen vor Studienbeginn. Aufgrund eines plötzlichen unvorhersehbaren Anstiegs von Patienten im Screening, denen die Studienteilnahme nicht verweigert werden sollte, wurde die Einschlusszahl erhöht.		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde planmäßig durchgeführt, nachdem alle Patienten Woche 48 beendet hatten oder zuvor ausgeschieden waren. Die Behandlungszeit zur Sammlung von Langzeitdaten hält an, die Studie wird als „active, not recruiting“ geführt.		
a: nach CONSORT 2010.				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 48 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMFORT II (CINC424A2352)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT II
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ruxolitinib bei zweimal täglicher Gabe im Vergleich zu BAT bei Patienten mit PMF, PPV-MF und PET-MF • Populations-Pharmakokinetik von Ruxolitinib
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, kontrolliert, offen, randomisiert im Verhältnis Ruxolitinib 2: BAT :1; stratifiziert nach Risikoprofil (Intermediär-2 oder Hochrisiko)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 5: bei Überlegenheit von Ruxolitinib in der Primäranalyse Möglichkeit zu offenem Crossover von BAT-Patienten zu Ruxolitinib aus ethischen Gründen;
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Siehe Tabelle im Studienprotokoll CINC424A2352 S.47ff
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische europäische Studie mit 56 Prüfzentren in 9 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ruxolitinib-Tabletten zu 5 mg, 2 x tgl. Einnahme von anfänglich je 3 oder 4 Tabletten BAT: nach Ermessen des behandelnden Arztes beste konventionelle Therapie und Dosis, inkl. Kombinationen
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	Primär: Rückgang des Milzvolumens um \geq 35% nach 48 Wochen in MRT oder CT; sekundär: Rückgang des Milzvolumens um \geq 35% nach 24 Wochen in MRT oder CT Erhebungszeitpunkte: Screening, Baseline, nach 4, 8, 12, 16 und 24 Wochen, danach alle 24 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 5: Knochenmarksbiopsien als sekundärer Endpunkt gestrichen, da nicht therapierelevant, freiwillige Durchführung

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT II
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter Annahme einer Ansprechrate von 35% vs. 10% in der Vergleichsgruppe ergibt eine Fallzahl von 150 Patienten (100 + 50) im zweiseitigen Chi ² -Test bei einem alpha von 0,05 eine Power von 90%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde im Vorfeld der Studie automatisiert durch ein Computersystem mit Zufallsgenerator erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Risikoprofilgruppen (Intermediär-2 vs. Hochrisiko)
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 Patienten wurden zentral durch ein interaktives Spracherkennungssystem randomisiert., das die Behandlungsgruppe und die Patientenummer ausgab, mit der die Medikationsflasche für die Ruxolitinib-Patienten gekennzeichnet war.
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?	Nach dem Screening geeignete und willige Patienten wurden durch den Prüfarzt aufgenommen. Die Zuteilung erfolgte durch den Anruf des Prüfarztes beim interaktiven Spracherkennungssystem zentral.
11	Verblindung	Nicht zutreffend
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?	Nicht zutreffend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Tests erfolgten in den ITT-Sets mit einem zweiseitigen alpha von 0,05.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Subgruppenanalysen erfolgten entsprechend des primären Parameters (Anteil der Patienten mit Milzvolumenrückgang $\geq 35\%$) in der Hauptanalyse.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Stand: 07.09.2012

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation COMFORT II		
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		Ruxolitinib	BAT
		Randomisiert	146	73
		Behandelt	146	73
		Analysiert	144	72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	2 Ruxolitinib-Patienten, 1 BAT-Patient wegen nicht auswertbaren Basis-MRT nicht analysiert		
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung und Screening erfolgten über einen Zeitraum von insgesamt 27 Wochen., für den Patienten innerhalb von 8 bis 28 Tagen vor Studienbeginn. Aufgrund eines plötzlichen unvorhersehbaren Anstiegs von Patienten im Screening, denen die Studienteilnahme nicht verweigert werden sollte, wurde die Einschlusszahl erhöht.		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde planmäßig durchgeführt, nachdem alle Patienten Woche 48 beendet hatten oder zuvor ausgeschieden waren. Die Behandlungszeit zur Sammlung von Langzeitdaten hält an, die Studie wird als „active, not recruiting“ geführt.		
a: nach CONSORT 2010.				

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Stand: 07.09.2012

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Tabelle 49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Abgrall 2006 [5]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit von Thalidomid zur Anämiebehandlung bei Patienten mit primärer Myelofibrose
-	Methoden	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase IIB Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallelgruppendesign, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	Anämische Patienten mit fortgeschrittener primärer Myelofibrose
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polycythämia Vera Study Group (PVSG) Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Splenomegalie ○ Myelofibrose in der Knochenmarksbiopsie ○ Leuko-erythroblastisches Blutbild ○ Morphologisch veränderte Erythrozyten ○ Fehlen des Philadelphia Chromosoms oder bcr-abl Transkripts • Hämoglobin \leq 9g/dL oder benötigt Erythrozyten-Transfusionen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebärfähige Frauen • Patienten mit schwerer Neuropathie • Patienten mit sekundärer Myelofibrose als Folge anderer myeloproliferativer Erkrankungen • Splenektomierte Patienten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zwischen Januar 2001 und Juni 2003 in 19 französischen Krankenhäusern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsdauer: 180 Tage Thalidomide Gruppe: 100 mg Thalidomid Kapseln (zur Verfügung

Dossier zur Nutzenbewertung – Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose (auch bekannt als chronische idiopathische Myelofibrose), Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose Stand: 07.09.2012

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gestellt von Laphal/Pharmion LTD), Anfangsdosis 400mg/d für 15 Tage. Dosisanpassung nach Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit an Tag 15, 30, 60, 90, 120 und 150. Placebo Gruppe: identisch aussehende 100mg Kapseln (zur Verfügung gestellt von Laphal/Pharmion LTD)
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>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des Hämoglobinspiegels ≥ 2 g/dL oder • 20% Reduktion der mittleren Anzahl von Erythrozyten-Transfusionen (Vergleich letzte 3 Monate der Studie zu 3 Monate vor Studienbeginn) <p>Sekundäre Endpunkte an Tag 180:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Milzgröße • Reduktion der Lebergröße • Änderung des ECOG Leistungsstatus • Änderung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl • Änderung der Erythrozytenmasse und des Plasmavolumen • Änderung des Dupriez-Scores • Änderung des Barosi Schweregrads • EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Messung der Lebensqualität • Überlebensrate
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	52
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Hypothese: 50% Ansprechrate für Thalidomid und 10% für Placebo für die Hauptzielkriterien basierend auf Angaben in der Literatur. Keine weiteren Angaben zur Fallzahlschätzung
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe

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

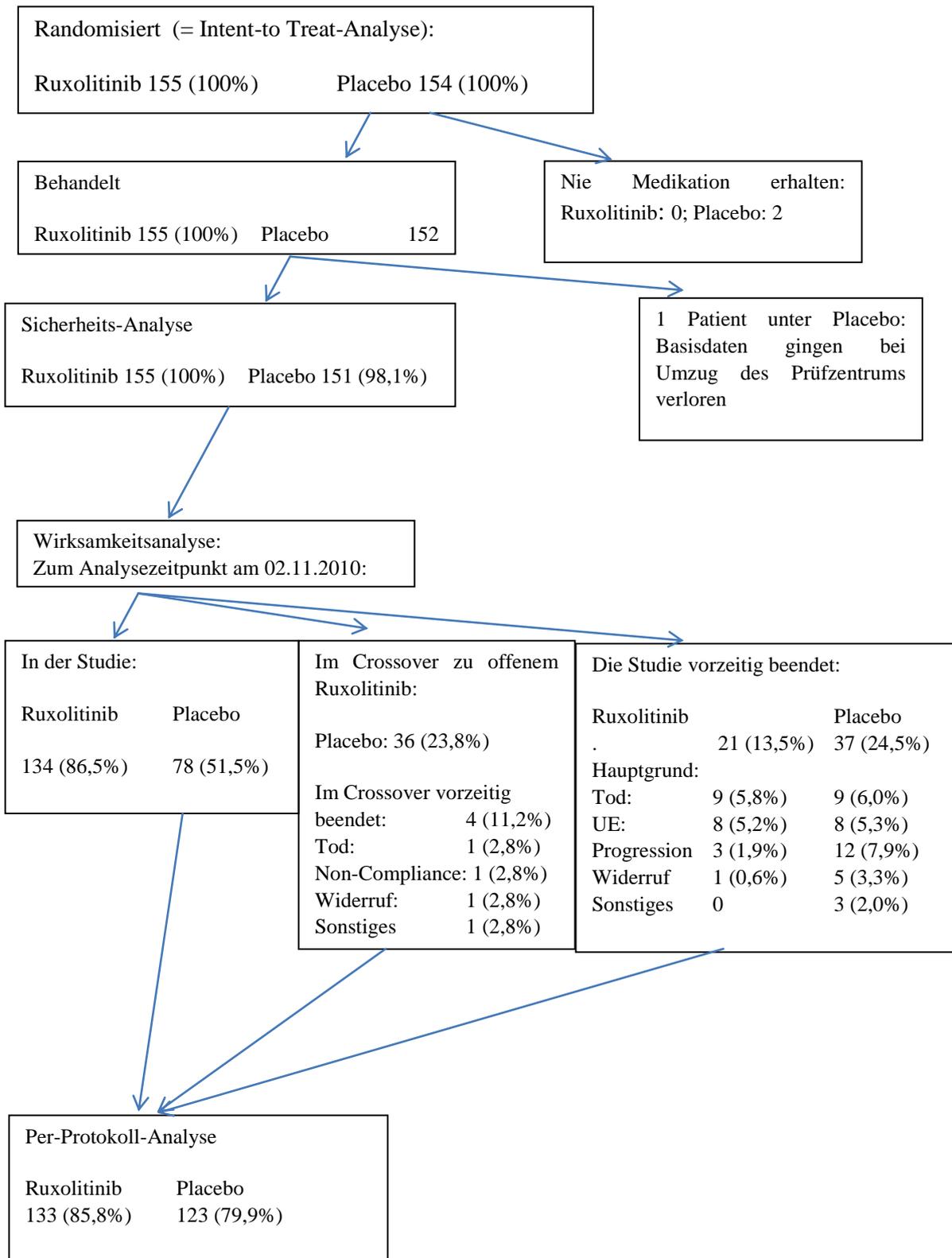
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (4 Patienten/Block)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht berichtet
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?	Nicht 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?	Es wird von einer doppel-blinden Studie berichtet. Es werden keine näheren Angaben dazu gemacht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Berichtet wird von identischen Kapseln, die vom selben Hersteller zur Verfügung gestellt wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die statistische Analyse wurde in 4 Stadien eingeteilt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prüfung der initialen Vergleichbarkeit der Gruppen, die durch Randomisierung definiert wurden 2. ITT Analyse (alle eingeschlossenen Patienten unabhängig von der Behandlungscompliance) 3. PP Analyse (Patienten, die die 180-tägige Behandlungsphase ohne wesentliche Abweichung vom Prüfplan abgeschlossen haben) 4. Untersuchung der Compliance Kriterien in der Thalidomidgruppe <p>Benutzte Software: EPI-INFO und SPSS Fehlende Daten: Gestorbene Patienten: gewertet als Scheitern der Behandlung Weigerung die klinischen und biologischen Kontrolluntersuchungen an Tag 180 durchführen zu lassen. Vergleich der qualitativen und quantitativen</p>

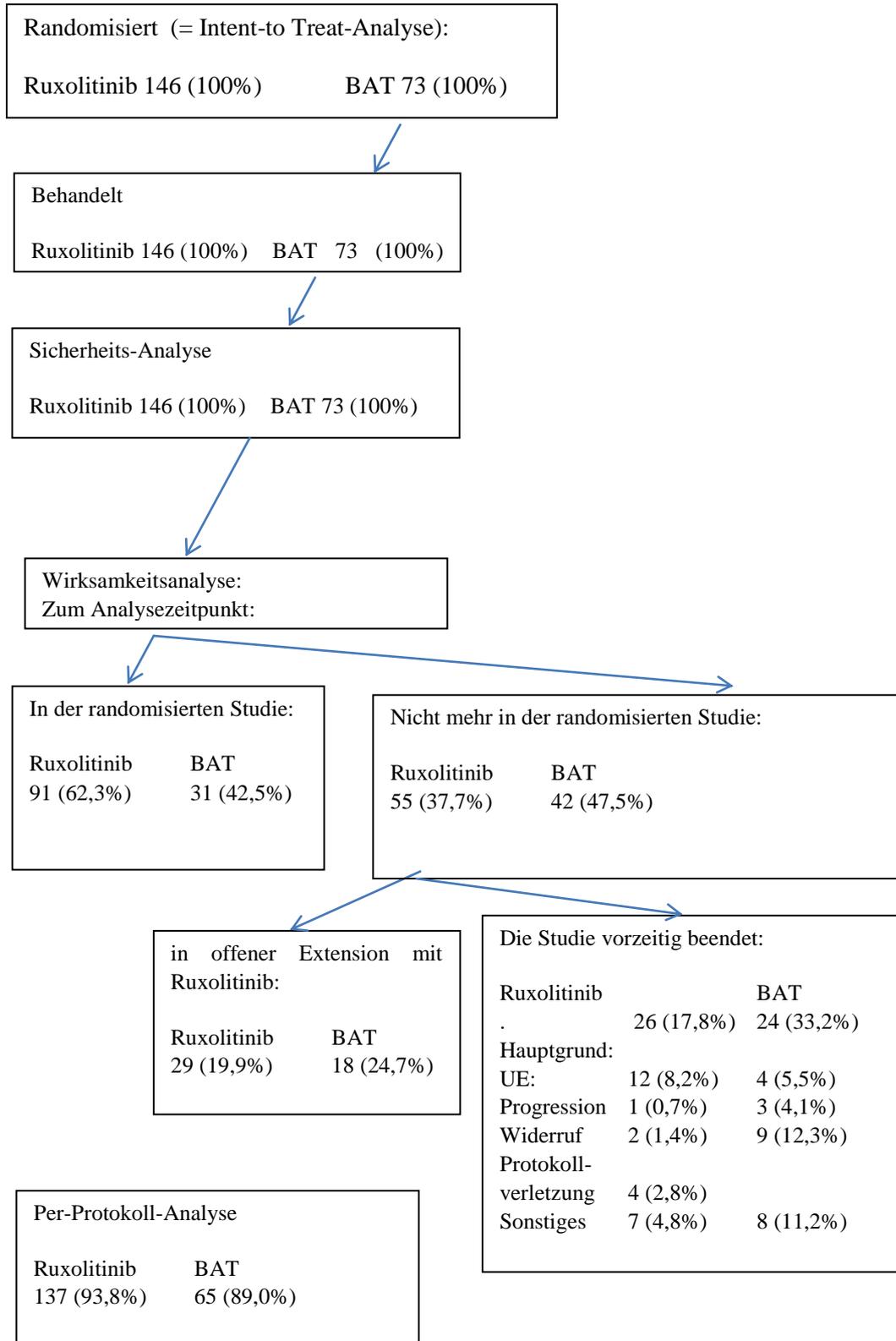
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten durch <ul style="list-style-type: none"> • χ^2-Test • Fischer's exakter Test • Non-parametrischer Kruskal Wallis Test • Die kumulativen Wahrscheinlichkeiten bei Überleben und unerwünschten Ereignissen wurden nach Kaplan-Meier geschätzt und mit dem Log-rank-Test verglichen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Subgruppenanalysen 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 <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben (PP), c) in der ITT-Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Thalidomid Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> a) 26 b) 9 c) 23 Placebo Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> a) 26 b) 14 c) 26
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Thalidomid Gruppe: 3 Patienten weigerten sich an den Untersuchungen an Tag 180 teilzunehmen 8 Patienten sind gestorben Placebo Gruppe: 6 Patienten gestorben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine näheren Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine näheren Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

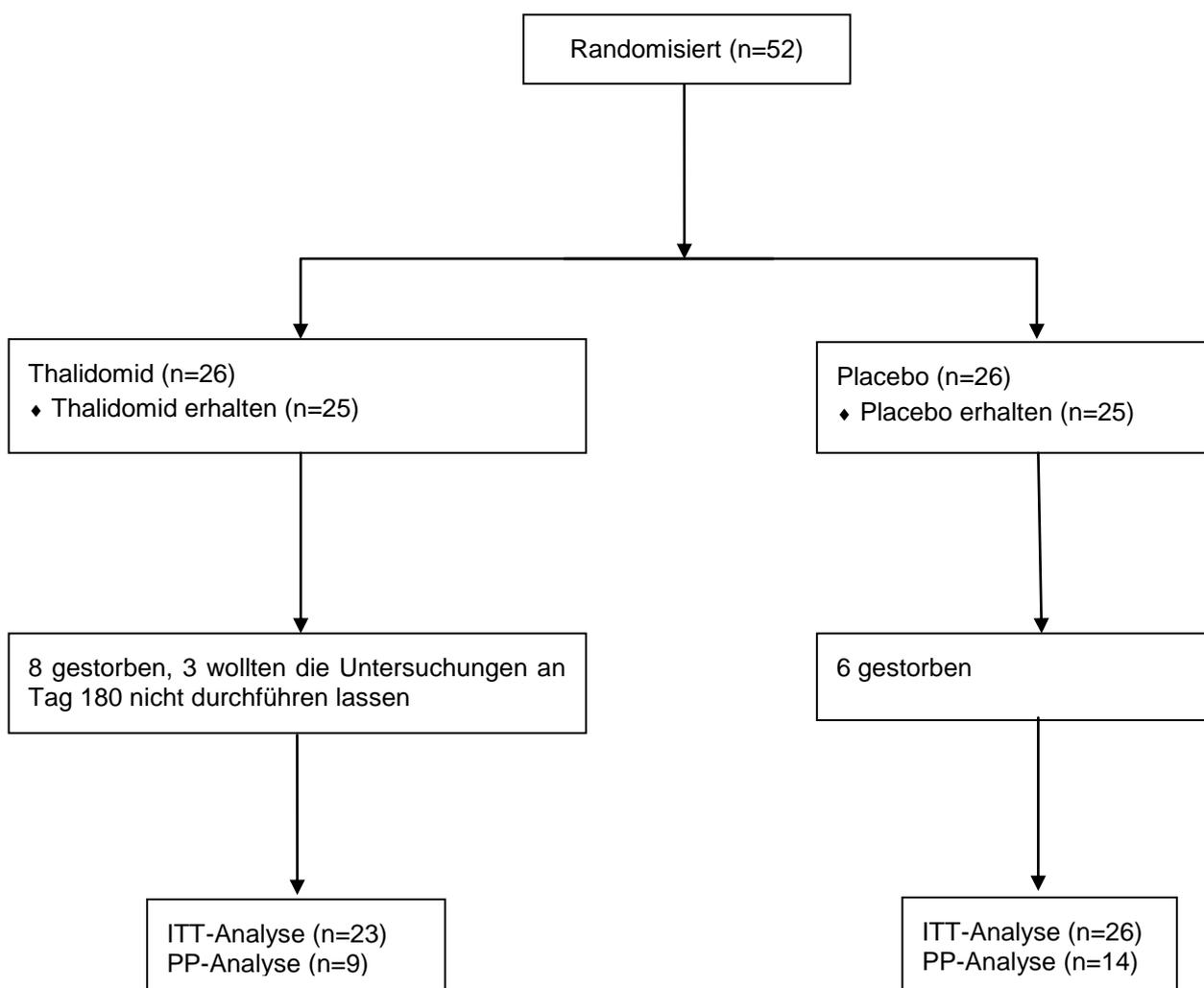
COMFORT I (INCB 18424-351)





Studie zur Vergleichstherapie:

Abgrall et al., 2006 [5]



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.

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.

Tabelle 50 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in COMFORT I (INCB 18424-351)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienreport COMFORT I (INCB 18424-351)	B

Anmerkung:

1.) Die Endpunkte „Gesamt-Überleben“ und „Leukämiefreies Überleben“ wurden in diesem Bewertungsbogen nicht bewertet.

Grund: Da die Mehrheit der Patienten zum Zeitpunkt der Primäranalyse am Leben war, waren zu wenig Ereignisse eingetreten, um einen Medianwert für diese Endpunkte zu berechnen.

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:

Zentral durch IVRS (Interactive Voice Response System)

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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.

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

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine 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:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Doppelblindstudie, Behandlung mit Tabletten zu 5mg Ruxolitinib und identischem Placebo, Dosisanpassungen erfolgten durch Veränderung der Tablettenzahl

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 behandelnden Ärzte hatten keinen Zugang zur Randomisierungsliste. Verum und Placebo waren äußerlich identisch. Zudem erfolgte eine zentrale verblindete Auswertung der MRT-Bilder als Grundlage für den primären Studienendpunkt „Milzvolumenreduktion“. Dabei wurden die Aufnahmen eines Patienten immer vom selben Untersucher beurteilt, welchem nur eine Patientennummer vorlag

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.

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

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

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

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).

Anmerkung: Der ursprünglich im finalen Studienprotokoll aufgeführte Endpunkt „Gehstrecke im 6 Minuten-Gehtest“, der auch als Stratifizierungskriterium dienen sollte, wurde noch vor Einschluss des ersten Patienten im Rahmen des 1. Amendment gestrichen.

Endpunkt: Milzvolumen (Anteil der Patienten mit Rückgang des Milzvolumens $\geq 35\%$ = primärer Endpunkt; Dauer der $\geq 35\%$ Milzreduktion)

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

Um eine Objektivierung und verblindete Bewertung des üblicherweise herangezogenen klinischen Parameters "Tastbare Milzlänge" zu ermöglichen, wurden MRT- Aufnahmen der Milz gemacht und zentral nur unter der PATIENTENNUMMER das Milzvolumen berechnet.

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

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

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

- 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:

Endpunkt: TSS (Anteil der Patienten mit Rückgang um > 50% (sekundärer Endpunkt); Änderung des TSS-Scores zur Baseline

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.

Die Patientenangaben der Einzelscores wurden täglich übertragen und zentral automatisiert zum TSS berechnet.

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

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

Endpunkt: ECOG Performance Status

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.

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:

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

- 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*

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

- *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:

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

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 Patienten füllten die EORTC QLQ –C30 Fragebögen aus. Sie hatten keine Kenntnis ihrer Behandlung. Die Berechnung der Scores und der Unterschiede erfolgte zentral und nur unter der Patientenummer.

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,

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

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:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse unter Behandlung

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.

Patienten und behandelnde Ärzte waren verblindet. Die Patienten wurden nur unter einer Patientennummer geführt.

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.

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

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.

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

- *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:

Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie: COMFORT II (CINC424A2352)

Tabelle 51 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in COMFORT II (CINC424A2352)

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienreport COMFORT II (CINC424A2352)	B

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:

Zentral durch IVRS (Interactive Voice Response System)

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.

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

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:

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:

Angesichts der Vielzahl der Einzeltherapien im Kontrollarm BAT (Beste verfügbare Therapie) mit unterschiedlichen Darreichungsformen,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich.

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:
Angesichts der Vielzahl der Einzeltherapien im Kontrollarm BAT (Beste verfügbare Therapie) mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich

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: Milzvolumen (Anteil der Patienten mit Rückgang des Milzvolumens $\geq 35\%$ (primärer Endpunkt), Dauer der $\geq 35\%$ Milzreduktion

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

Um eine Objektivierung und verblindete Bewertung des üblicherweise herangezogenen klinischen Parameters "Tastbare Milzlänge" zu ermöglichen, wurden MRT- Aufnahmen der Milz gemacht und zentral nur unter der PATIENTENNUMMER anhand des MRT das Milzvolumen berechnet.

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

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

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

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:

Endpunkt: Überlebenszeit (Gesamt, Leukämiefrei, Progressionsfrei)

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

Das Sterbedatum wurde vom behandelnden nicht verblindeten Arzt eingegeben, ist aber, ebenso wie die daraus berechneten Parameter, unbeeinflussbar-

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

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

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

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 Lebensqualität wurde von Patienten erfasst, die über ihre Behandlung informiert waren. Dies war angesichts der Vielzahl der BAT-Therapien nicht anders möglich.

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 zugewiesene 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

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

Endpunkt: MF-spezifische Lebensqualität (FACT-Lym)

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 Lebensqualität wurde von Patienten erfasst, die über ihre Behandlung informiert waren. Dies war angesichts der Vielzahl der BAT-Therapien nicht anders möglich.

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 zugewiesene 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

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

Endpunkt: ECOG-Performance Status

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 EORTC- Performance Status wurde nicht von einem zentralen verblindeten Erheber erfasst, sondern vom behandelnden Arzt in einer offenen 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

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

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse unter Behandlung

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.

Angeichts der Vielzahl der Einzeltherapien im Kontrollarm BAT (Beste verfügbare Therapie) mit unterschiedlichen Darreichungsformen, Dosierungen und Applikationsarten war eine Verblindung nicht möglich.

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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen *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 52 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen in Abgrall 2006

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Abgrall et al., 2006 [5]	A

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:

Studie wird als blockrandomisiert beschrieben

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

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

Keine Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz

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:

Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht

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:
Die Studie wird als doppel-blind beschrieben

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
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 wird nur allgemein von einer doppel-blinden Studie gesprochen.

Nähere Angaben fehlen

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.*

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

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:
Patientenfluss nicht klar beschrieben

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).

Die berichteten Angaben zu endpunktspezifischen Aspekten reichen nicht aus, um Verzerrungen endpunktspezifisch zu bewerten. Deshalb wurde das Verzerrungspotenzial nur studienübergreifend bewertet.