Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven®)

Eisai GmbH

Modul 4B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 42
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 58
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 70
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 71
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 72
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 78
4.3.1.3.1.3 Morbidität – RCT ... 82
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 108
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT ... 121

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 130
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Gesamtüberleben (OS) 131
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – RCT – Progressionsfreies Überleben (PFS) 134
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Morbidität 137
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 189
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Verträglichkeit 213
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 256
4.3.2 Weitere Unterlagen 259
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 259
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 259
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche 259
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT) 261
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT) 262
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: - Studien für indirekte Vergleiche 263
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 265
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 265
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 274
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 275
4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT 275
4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT 281
4.3.2.1.3.3 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT 286
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 294
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 295
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 295
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 295
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 296
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 296
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 297
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 298
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 298
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 298
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 298
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 298
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 299
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 299
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 300
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 300

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 303
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 311
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 311
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 311
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 312
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 312
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 312
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 313
4.7 Referenzliste ... 315
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 319
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 330
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 337
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 339
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 414
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 444

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Gesamtpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Subpopulation „Patienten mit Liposarkom“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunkts OS 72
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-13: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 74
Tabelle 4-14: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse 75
Tabelle 4-15: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation 77
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts PFS 78
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-18: Ergebnisse für das PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 80
Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation 82
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität 82
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 83

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84

Tabelle 4-23: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 85

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 87

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 88

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 90

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten 91

Tabelle 4-28: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation 93

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Responder Analyse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation 95

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D 96

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-32: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 99

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 100

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 102

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten 103

Tabelle 4-36: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation 105

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation 106

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität 108

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-40: Darstellung der Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 110

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Responder Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualitätaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 112

Tabelle 4-42: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitäts-analyse unter Berücksichtigungder Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 113

Tabelle 4-43: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 115

Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitäts-analyse basierend auf allen verfügbaren Daten 117

Tabelle 4-45: Darstellung der Rücklaufquoten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation 118

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Responder Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studien-population 120

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit 121

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-49: Zusammenfassenung Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 124

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 125

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 126

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation 128

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation..... 128

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom 131

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS für die Population der Patienten mit Liposarkom 134

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) für die Population der Patienten mit Lipo-sarkom 137

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) für die Population der Patienten mit Liposarkom 164

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) für die Population der Patienten mit Liposarkom 189

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die Population der Patienten mit Liposarkom 213

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom 216

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die Population der Patienten mit Liposarkom 219

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, die zum Therapieabbruch führten für die Population der Patienten mit Liposarkom..... 222

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom..... 225

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom..... 228

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom..... 230

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom..... 233

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 236

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 239

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 241

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 244

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 246

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 249

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 251

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom 254

Tabelle 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studien für indirekte Vergleiche 260

Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT) 262

Tabelle 4-78: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche 264

Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich 266

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich 269

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT für indirekte Vergleiche 269

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT ET743-SAR-3007 zur ZVT (FAS) 269

Tabelle 4-83: Indirekter Vergleich - Studienvergleich – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-84: Indirekter Vergleich - Studienvergleich der Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Tabelle 4-85: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 275
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 275
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) 277
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT für indirekte Vergleiche 278
Tabelle 4-90: Ergebnisse für OS aus RCT für indirekte Vergleiche 279
Tabelle 4-91: Ergebnisse für OS aus RCT für indirekte Vergleiche 281
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PFS 281
Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) 283
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT für indirekte Vergleiche 284
Tabelle 4-95: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-96: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche 286
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Verträglichkeit 286
Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 288
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche 289
Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 291
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 294
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 296
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 296
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 297
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 299
Tabelle 4-106: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene 304
Tabelle 4-107: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin 307
Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene 309
Tabelle 4-109: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin 310
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 311
Tabelle 4-111: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 320

Tabelle 4-112: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE 321
Tabelle 4-113: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials 322
Tabelle 4-114: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews 323
Tabelle 4-115: Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE 323
Tabelle 4-116: Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE 325
Tabelle 4-117: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Register of Controlled Trials 326
Tabelle 4-118: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews 328
Tabelle 4-119: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov 330
Tabelle 4-120: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR .. 331
Tabelle 4-121: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund 331
Tabelle 4-122: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 331
Tabelle 4-123: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Dacarbazin 332
Tabelle 4-124: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Dacarbazin ... 332
Tabelle 4-125: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Dacarbazin 332
Tabelle 4-126: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Dacarbazin 333
Tabelle 4-127: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Ifosfamid 333
Tabelle 4-128: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Ifosfamid 333
Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Ifosfamid 334
Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Ifosfamid 334
Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Trabectedin 334
Tabelle 4-132: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Trabectedin .. 335
Tabelle 4-133: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Trabectedin 335
Tabelle 4-134: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Trabectedin 335

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie E7389-G000-309 415
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ET743-SAR-3007 430
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 309 445
Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ET743-SAR-3007 457

Eigene Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eribulin 18
Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene ... 26
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene .. 30
Tabelle 4-D: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin 31
Tabelle 4-E: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin 31
Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eribulin 34
Tabelle 4-G: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien 314

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für OS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom 74

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie 309 in der gesamte Studienpopulation..... 76

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom 80

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS der Studie 309 in der gesamte Studienpopulation..... 81

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich 261

Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesamtüberleben (OS)“ zwischen Eribulin und Trabectedin..... 276

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für OS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom 279

Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „PFS“ zwischen Eribulin und Trabectedin..... 282

Abbildung 4-10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Verträglichkeit“ zwischen Eribulin und Trabectedin..... 287

Abbildung 4-11: Flow-Chart der Patienten in der Studie 309 429

Abbildung 4-12: Flow-Chart der Patienten in der Studie ET743-SAR-3007 443

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
abs.	absolut / absolute
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ARD	Absolute Risikodifferenz
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
ca.	circa
CBR	Clinical Benefit Rate (Klinische Benefitrate)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Creatin-Phosphokinase
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
dSD	Durable Stable Disease (Stabilisierung der Erkrankung)
DTIC	Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid (Dacarbazin)
EbM	Evidence based Medicine

Abkürzung	Bedeutung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
EQ-VAS	EQ-Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HUI	Health Utility Index
i.d.R.	In der Regel
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Int.	Interaktion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IV/WRS	Interactive voice / web response system (interaktives Sprach / Web-basiertes Dialogsystem)
IVRS	Interactive Voice Response System (interaktives sprachbasiertes Dialogsystem)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KOF	Körperoberfläche
LQTS	Long-QT-Syndrom
LS	Least-square
m	Meter
m^2	Quadratmeter
MDASI	M.D. Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed model with repeated measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRI	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA-Scan	Multi Gated Acquisition Scan
nb.	Nicht berichtet
NE	Not estimable (nicht berechenbar)
NCI	National Cancer Institute
NYHA	New York Heart Association
OEP	Optional extension phase (optionale Verlängerungsphase)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Pharmakodynamik
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per Protocol Set
PR	Partial Response (teilweises Tumoransprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes (Patientenberichtete Outcomes)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial/s

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (systemische Organklasse)
STE	Surrogate Threshold-Effekt
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of the Normal (oberer Normwert)
USA	United States of America
VAS	Visual Analogue Scale
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WTS	Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten klinischen Studien für einen medizinischen Zusatznutzen von Eribulin (Halaven®) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben (im Folgenden „Patienten mit Liposarkom" genannt), im Vergleich zu einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes, umgesetzt als Behandlung mit einem der Wirkstoffe Dacarbazin oder Ifosfamid oder Trabectedin, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben, Overall Survival, OS), Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Eribulin wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) der Evidenzstufe 1b herangezogen und im Rahmen von direkten Analysen und adjustierten indirekten Analysen ausgewertet.

Es wurden folgende, tabellarisch aufgeführte Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um solche Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eribulin

Einschlusskriterien		
E1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die eine systemische Therapie für fortgeschrittenes oder metastasiertes Weichteilsarkom (WTS) erhalten haben
E2	Indikation	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Liposarkom
E3	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität (OS), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health-related Quality of Life, HRQoL) und Verträglichkeit
E4	Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel: Eribulin (Halaven®) Indirekter Vergleich*: Ifosfamid (Holoxan®) Trabectedin (Yondelis®)
E5	Dosierung/Applikation	Zu bewertendes Arzneimittel: **Eribulin:** Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung 1,23 mg/m² Körperoberfläche (KOF), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös (i.v.) gegeben werden sollte

		Indirekter Vergleich*: **Ifosfamid:** Bei der fraktionierten Applikation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,2 – 2,4 g Ifosfamid/m^2 KOF (bis zu 60 mg/kg Körpergewicht) i. v. Als Einzeldosis, 5 g/m^2 KOF (125 mg/kg Körpergewicht) und sollte 8 g/m^2 KOF (200 mg/kg Körpergewicht) pro Zyklus nicht überschreiten oder **Trabectedin:** Für die Behandlung des Weichteilsarkoms beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/m^2 KOF, gegeben als i.v. Infusion über 24 Stunden mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.
E6	Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel: Keine Einschränkung Indirekter Vergleich: **Dacarbazin:** In der Dosierung 850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² KOF als i.v. Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach institutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus
E7	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT), oder Meta-Analyse von RCTs, oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCTs
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
E9	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Studienpopulation	• Gemischte Populationen ohne separate Auswertung für den Subtyp Liposarkom, oder • Tierversuch / Invitro Population, oder • Nur eine Teilpopulation definiert anhand der Subgruppenmerkmale (Abschnitt 4.2.5.5)
A2	Indikation	• Nicht fortgeschrittenes oder metastasiertes WTS, oder • Andere Subtypen des WTS, oder • Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs
A3	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung des OS, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
A4	Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel: Keine Intervention mit Eribulin (Halaven®) Indirekter Vergleich: Keine Intervention mit Ifosfamid (Holoxan®) Keine Intervention mit Trabectedin (Yondelis®)
A5	Dosierung/Applikation	Nicht zugelassene Dosierung/Applikation
A6	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
A7	Studientyp	• Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse verfügbar sind, oder • Mehrfache Publikationen ohne relevante Zusatzinformation
A8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A9	Sprache	Andere Sprache

* Dacarbazin wurde in der Head-to-Head vergleichenden Studie des zu bewertenden Arzneimittels Eribulin als eine der Interventionen definiert und zählt zu den möglichen Vergleichstherapien. Für einen indirekten Vergleich wurde nur Dacarbazin als Vergleichstherapie als Einschlusskriterium zugelassen und auch nur dann, wenn die Dosierungsangaben in Einklang mit den hier dezidiert aufgeführten zu bringen war.

g: Gramm; HRQoL: Helath-related Quality of Life; i.v.: intravenös; kg: Kilogrammn; KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm;OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial/s; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung von Verzerrungspotenzialen werden Angaben der identifizierten Studien gemäß den Kriterien in Anhang 4-F extrahiert. Zur Extraktion werden der Studienbericht des zu bewertenden Arzneimittels und die Volltextpublikationen der Studien herangezogen.

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

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

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

Synthese der Ergebnisse

Es werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

- Mortalität, gemessen als Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität, gemessen als progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS), die Symptome des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) sowie des EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen als Funktionsklassen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit

Gesamtüberleben (OS) wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. In einem Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben (IQWiG 2011).

Morbidität, gemessen als PFS, wird als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 oder Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat) definiert. Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar (Eisenhauer 2009). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). Das PFS ist in der Onkologie einer der am häufigsten verwendeten Endpunkte in Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Dieser Endpunkt wurde in den letzten Jahren sowohl von der European Medicines Agency (EMA) als auch von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert (DGHO 2013). Auch das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM o.A.). Laut IQWiG sind die **Morbidität** und die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ (IQWiG 2015). In der Studie 309 wurden für die Erhebung der Morbidität (neben dem PFS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. Das EORTC QLQ-C30 ist eines der höchstentwickelten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit einer Krebserkrankung. Auch der EQ-5D wird regelmäßig in onkologischen Studien verwendet und ist wie der EORTC QLQ-C30 als validiertes Messinstrument in Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) Verfahren anerkannt (G-BA 2013; IQWiG 2013, 2014).

- EORTC QLQ-C30: Einzelne Items dieses Fragebogens werden für die Herleitung des Zusatznutzens in den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet. Für die Darstellung der Morbidität werden folgende Items verwendet:
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Atemnot
    - Insomnie
    - Appetitverlust

- Obstipation
- Durchfall

Für die Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden folgende Items verwendet:

- Globaler Gesundheitsstatus
- Physisches Funktionsniveau
- Rollen Funktionsniveau
- Emotionales Funktionsniveau
- Kognitives Funktionsniveau
- Soziales Funktionsniveau
- Finanzielle Schwierigkeiten

- EQ-5D: Für die Darstellung der Morbidität werden folgende Items verwendet:
  - Mobilität
  - Selbstversorgung
  - Schmerz/Beschwerden
  - gewöhnliche Aktivitäten
  - Angst/Depressionen
  - EQ-5D Index Score
  - EQ-Visual Analogue Scale (EQ-VAS)

Grundsätzlich werden **unerwünschte Ereignisse (UE)** als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2015). Die Erhebung der UE erfolgte nach internationalen Standards. Neutropenie stellt als Abfall des Laborparameters „neutrophile Granulozytenzahl im Blut“ einen Surrogatparameter dar. Symptome aufgrund einer Neutropenie werden anderweitig erhoben, wie z. B. febrile Neutropenie, und somit separat dargestellt. Alle UE und die UE mit Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) Grad 3 oder 4 inklusive Neutropenie werden daher ebenfalls nicht als patientenrelevant angesehen, da auch sie Surrogatparameter enthalten. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde der patientenrelevante Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie ausgewertet und herangezogen, der den Surrogatparameter Neutropenie ausschließt, aber die patientenrelevanten Symptome der Neutropenie wie z. B. febrile Neutropenie mit einbezieht. Die UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive Neutropenie werden zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Die Gesamtrate an UE wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen, da die Gesamtrate auch Ereignisse abbildet, die nicht patientenrele-

vant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen mit CTCAE Grad 1 und 2). Wegen der unterschiedlichen Nachverfolgungsdauern in den Behandlungsgruppen wurden Time-to-first-event-Analysen durchgeführt, die bezüglich der Gesamtrate an UE nicht interpretierbar sind.

Als UE von speziellem Interesse werden folgende UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 separat dargestellt:

- Neutropenie,
- febrile Neutropenie,
- periphere Neuropathie,
- Alopezie,
- Thrombozytopenie,
- Leukopenie und
- Anämie.

Die Selektion beruht auf den Inzidenzraten und beinhaltet alle einzelnen UE, die in mindestens einer Behandlungsgruppe in mehr als 10 % der Patienten berichtet wurde.

Nachweisführung gegenüber der ZVT

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich dargelegt, ist das final zugelassene Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben“ die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ wie folgt zu konkretisieren:

Gemäß dem finalen Anwendungsgebiet ist der vorliegende histologische Weichteilsarkom-Subtyp das Liposarkom, die jeweilige relevante Vortherapie ist eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (Eisai Europe 2016). Entsprechend den relevanten Leitlinien (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016) und des Zulassungsstatus kommen für Patienten mit Liposarkom nach einer anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Vorbehandlung grundsätzlich Dacarbazin (Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid, DTIC), Trabectedin und Ifosfamid in Betracht. Die EMA erachtet Dacarbazin ebenfalls als aktive Behandlungsoption und akzeptierte Vergleichstherapie nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder metastasierte WTS (EMA 2007, 2016). Ifosfamid ist primär als Erstlinientherapie einzusetzen (Baxter Oncology 2015). Weiterhin konnte keine höherwertige Evidenz für Ifosfamid identifiziert werden (siehe Modul 4.3.2.1.1).

Daher wird der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis des direkten Vergleichs gegenüber Dacarbazin und eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Trabectedin geführt. Da-

durch ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmte ZVT vollständig abgedeckt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ergebnisse des direkten Vergleichs von Eribulin mit Dacarbazin

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin (Halaven®) wird die Phase III Studie 309 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Studie 309 wurden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Es ergeben sich folgende Ergebnisse für die Population gemäß deutscher Fachinformation, den Patienten mit Liposarkom:

Gesamtüberleben (OS)

In der zugelassenen Zielpopulation der Patienten mit Liposarkom zeigte Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin einen statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten (15,6 Monate vs. 8,4 Monate, p=0,0006). Basierend auf dem Cox-Propotional-Hazard-Modell, das nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio, HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75]).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eribulin zeigte gegenüber Dacarbazin einen statistisch signifikanten Vorteil im medianen progressionsfreien Überleben von 1,2 Monaten (2,9 Monate vs. 1,7 Monate, p=0,0015). Basierend auf dem Cox-Propotional-Hazard-Modell, das nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR=0,52; 95 %-KI [0,35; 0,78]).

Morbidität

Für das Symptom „Insomnie“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigte Eribulin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion hinsichtlich der Zeit bis Verschlechterung des Symptoms um mindestens 10 Punkte (HR=0,52, 95 %-KI [0,32; 0,88], p=0,0124) im Vergleich zu Dacarbazin. Für die Dimensionen „Schmerzen“ und „körperliche Beschwerden“ des EQ-5D Fragebogens ergibt sich ein relevanter Vorteil für Eribulin Least-square (LS-MWD=–0,20; 95 %-KI [–0,31; –0,08], p=0,0008; SMD mittels Hedges’g 95 %-KI [–1,00; –0,25]). Für die anderen Symptome bzw. Dimensionen sowie den EQ-5D Index Score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eribulin zeigte für die Funktionsklassen „physisches Funktionsniveau“ (HR=0,55, 95 %-KI [0,33; 0,91], p=0,0193) und „soziales Funktionsniveau“ (HR=0,35, 95 %-KI [0,20; 0,62], p=0,0002) jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil. Für die an-

deren Funktionsklassen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Verträglichkeit

In der Population der Patienten mit Liposarkom war die mediane Nachverfolgungszeit in der Eribulin-Gruppe länger als die in der Dacarbazin-Gruppe (97,5 Tage vs. 51,0 Tage). Die Bewertung der Verträglichkeit wurde daher primär anhand der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ermittelt.

Dabei ergab sich für keine UE Kategorie (SUE, CTCAE Grad 3+4 sowie UE, die zum Abbruch führten) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Dacarbazin. Bei den einzelnen UE periphere Neuropathie, Alopezie und Thrombozytopenie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das Hazard Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht interpretierbar. In den Fällen, in denen das HR darüberhinaus auch nicht berechenbar war, wurde die absolute Risikodifferenz für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und in signifikanten Fällen zusätzlich das relative Risiko zur Ableitung eines Zusatznutzens bestimmt, auch wenn dieses wegen der sehr ungleichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin verzerrt war. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin für das UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 309 für die Populationen der Patienten mit Liposarkom zeigen insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 309 nicht identifiziert werden. Die Herleitung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur ZVT Dacarbazin beruhte für alle berücksichtigten Endpunkte auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	HR=0,51 [0,35; 0,75] 15,6 vs. 8,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS	HR=0,52 [0,35; 0,78] 2,9 vs. 1,7 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
QLQ-C30 Fatigue	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,02 [0,66; 1,57] 72 % vs. 70 % Median: 43 vs. 43 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,01 [0,55; 1,86] 45 % vs. 30 % Median: 165 vs. 218 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Schmerz	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,74 [0,45; 1,23] 54 % vs. 52 % Median: 93 vs. 57 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Atemnot	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,69 [0,40; 1,17] 43 % vs. 44 % Median: 127 vs. 77 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Insomnie	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,52 [0,32; 0,88] 49 % vs. 55 % Median: 110 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
QLQ-C30 Appetitverlust	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,64 [0,38; 1,08] 52 % vs. 47 % Median: 106 vs. 69 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Obstipation	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,86 [0,50; 1,46]	Kein Zusatznutzen belegt

	52 % vs. 42 % Median: 123 vs. 78 Tage	
QLQ-C30 Diarrhoe	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,14 [0,55; 2,34] 32 % vs. 20 % Median: 378 vs. 330 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Index Score	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=0,02 [-0,02; 0,06]	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Einzel-Domänen	Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Schmerzen / körperliche Beschwerden	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=-0,20 [-0,31; -0,08] SMD=-0,62 [-1,00; -0,25] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
EQ-VAS	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=3,52 [-0,37; 7,42]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,62 [0,38; 1,03] 52 % vs. 55 % Median: 113 vs. 50 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Physisches Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,55 [0,33; 0,91] 46 % vs. 59 % Median: 176 vs. 50 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Rollen Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,76 [0,48; 1,21] 59 % vs. 64 % Median: 71 vs. 43 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Emotionales Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,56 [0,30; 1,02] 37 % vs. 39 % Median: 267 vs. 176 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitives Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,29 [0,76; 2,18] 56 % vs. 40 % Median: 78 vs. 113 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Soziales Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um	Zusatznutzen mit Ausmaß

	10 Punkte HR=0,35 [0,20; 0,62] 37 % vs. 56 % Median: 244 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	erheblich
Finanzielle Schwierigkeiten	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,16 [0,49; 2,74] 22 % vs. 14 % Median: nb. vs. nb.	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	HR=1,24 [0,79; 1,94] 63 % vs. 51 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inkl. febriler Neutropenie , aber ohne Neutropenie	HR=1,05 [0,65; 1,69] 54 % vs. 47 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=0,78 [0,42; 1,46] 31 % vs. 31 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=0,41 [0,09; 1,96] 7,1 % vs. 5,6 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=1,77 [0,83; 3,78] 27 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Febrile Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=0,84 [0,05; 13,62] 1,4 % vs. 1,4 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Periphere Neuropathie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=0,03 [-0,01; 0,07] 2,9 % vs. 0,0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Alopezie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=0,00 0,0 % vs. 0,0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=-0,11 [-0,18; -0,04] RR=0,00 [0,00; 0,48][a] 0,0 % vs. 11 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=3,55 [0,73; 17,15] 10 % vs. 2,7 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=0,39 [0,12; 1,33] 5,7 % vs. 11 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Eribulin; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; EQ-VAS: EQ-Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MWD: Mittelwertdifferenz; nb.: Nicht berechenbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Berechnet nach der Score Methode von Farrington-Manning

Im Endpunkt „UE" werden sämtliche UE aller Schweregrade zusammengeführt. Da Ergebnisse aus Time-to-Event Analysen für solche Endpunkte nicht interpretierbar sind, werden die Ergebnisse aller UE im Dossier nur beschreibend dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Eribulin mit Trabectedin

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 wurden insgesamt als ausreichend gleichartig eingeschätzt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Details zum Vergleich der Populationen, Demographie und Baseline Charakteristika finden sich in Kapitel 4.3.2.1.2.1.

Gesamtüberleben (OS)

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,49 (95 %-KI [0,27; 0,86]) zugunsten von Eribulin. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren einschloss.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,95 (95 %-KI [0,51; 1,77]) und damit kein signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Trabectedin. Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zeigte eine Sensitivitätsanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren, enthielt.

Verträglichkeit

Im indirekten Vergleich zeigte sich im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber Trabectedin (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,23]). In allen anderen betrachteten UE-Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Trabectedin. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass für Trabectedin gegen Dacarbazin nur Daten für die Gesamtpopulation vorlagen, nicht aber für die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom. Somit sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Zusatznutzenherleitung für Eribulin gegenüber der ZVT Trabectedin

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	Indirekter Vergleich HR=0,49 [0,27; 0,86] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS	Indirekter Vergleich HR=0,95 [0,51; 1,77]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Es liegen keine Daten für Trabectedin zur Lebensqualität vor.	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR =0,47 [0,22; 1,03]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,76 [0,13; 4,59]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=2,28 [0,04; 122,11]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,72 [0,05; 10,58]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=1,26 [0,78; 2,06]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,03 [0,00; 0,23] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,54 [0,03; 8,96]	Kein geringerer oder größerer Schaden

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Eribulin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Schlussfolgerung basierend auf dem direktem Vergleich von Eribulin mit Dacarbazin

Tabelle 4-D: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen erheblich • OS • PFS • Soziales Funktionsniveau • UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4	-
Zusatznutzen beträchtlich • Insomnie	-
Zusatznutzen gering • Physisches Funktionsniveau	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar • EQ-5D Einzeldomäne Schmerzen / körperliche Beschwerden	-
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D : EuroQol-5 Dimensions; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Zusammenfassend ergibt sich für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der erheblichen Überlebenszeitverlängerung und verlängerten Zeit bis zur Progression, welche einhergeht mit konsistenten Vorteilen in der Lebensqualität, Morbidität und Verträglichkeit.

Schlussfolgerung basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich von Eribulin mit Trabectedin

Tabelle 4-E: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen erheblich • OS	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar • Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4	-
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	

Zusammenfassend ergibt sich damit für Eribulin im Vergleich zu Trabectedin aufgrund der deutlichen Vorteile im OS zusammen mit einem Vorteil in der Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Eribulin

Unter Berücksichtigung der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung mit infauster Prognose und der sehr begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf ergibt sich in der Gesamtschau für Eribulin gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Dacarbazin und des adjustierten indirekten Vergleichs mit Trabectedin. Die Bewertung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt OS in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten klinischen Studien für einen medizinischen Zusatznutzen von Eribulin (Halaven®) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben (im Folgenden „Patienten mit Liposarkom“ genannt), im Vergleich zu einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes, umgesetzt als Behandlung mit einem der Wirkstoffe Dacarbazin oder Ifosfamid oder Trabectedin, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (OS), Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zu bewerten?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um solche Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, Indikation, Endpunkte, Intervention, Dosierung/Applikation, Vergleichstherapie, Studientyp, Studiendauer und Sprache. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 4-A.

Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eribulin

Einschlusskriterien		
E1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die eine systemische Therapie für fortgeschrittenes oder metastasiertes WTS erhalten haben
E2	Indikation	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Liposarkom
E3	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität (OS), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Verträglichkeit
E4	Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel: Eribulin (Halaven®) Indirekter Vergleich*: Ifosfamid (Holoxan®) Trabectedin (Yondelis®)
E5	Dosierung/Applikation	Zu bewertendes Arzneimittel: **Eribulin:** Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung 1,23 mg/m² KOF, die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten i.v. gegeben werden sollte Indirekter Vergleich*: **Ifosfamid:** Bei der fraktionierten Applikation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,2 – 2,4 g Ifosfamid/m^2 KOF (bis zu 60 mg/kg Körpergewicht) i. v. Als Einzeldosis, 5 g/m^2 KOF (125 mg/kg Körpergewicht) und sollte 8 g/m^2 KOF (200 mg/kg Körpergewicht) pro Zyklus nicht überschreiten oder **Trabectedin:** Für die Behandlung des Weichteilsarkoms beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/m^2 KOF, gegeben als i.v. Infusion über 24 Stunden mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

E6	Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel: Keine Einschränkung Indirekter Vergleich: **Dacarbazin:** In der Dosierung 850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² KOF als i.v. Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach institutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus
E7	Studientyp	RCT, oder Meta-Analyse von RCTs, oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCTs
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
E9	Sprache	Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien		
A1	Studienpopulation	• Gemischte Populationen ohne separate Auswertung für den Subtyp Liposarkom, oder • Tierversuch / Invitro Population, oder • Nur eine Teilpopulation definiert anhand der Subgruppenmerkmale (Abschnitt 4.2.5.5)
A2	Indikation	• Nicht fortgeschrittenes oder metastasiertes WTS, oder • Andere Subtypen des WTS, oder • Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs
A3	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung des OS, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
A4	Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel: Keine Intervention mit Eribulin (Halaven®) Indirekter Vergleich: Keine Intervention mit Ifosfamid (Holoxan®) Keine Intervention mit Trabectedin (Yondelis®)
A5	Dosierung/Applikation	Nicht zugelassene Dosierung/Applikation
A6	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
A7	Studientyp	• Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder • Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse verfügbar sind, oder • Mehrfache Publikationen ohne relevante Zusatzinformation
A8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A9	Sprache	Andere Sprache

* Dacarbazin wurde in der Head-to-Head vergleichenden Studie des zu bewertenden Arzneimittels Eribulin als eine der Interventionen definiert und zählt zu den möglichen Vergleichstherapien. Für einen indirekten Vergleich wurde nur Dacarbazin als Vergleichstherapie als Einschlusskriterium zugelassen und auch nur dann, wenn die Dosierungsangaben in Einklang mit den hier dezidiert aufgeführten zu bringen war.

g: Gramm; HRQoL: Helath-related Quality of Life; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm;OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial/s; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome .

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 29.03.2016. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews über die Plattform Ovid durchgeführt. Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006). Zusätzlich wurde eine manuelle Internetrecherche durchgeführt.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eribulin und den Komparatoren Dacarbazin (auch als möglicher Brückenkomparator), Ifosfamid und Trabectedin erfolgte in den öffentlich zugänglichen Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/). Die Suche in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP wurde am 06.04.2016 und die Suche in PharmNet.Bund am 24.05.2016 durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien für die Suche in öffentlichen Studienregistern sind ausführlich im Anhang 4-B dargestellt. Sie beinhalten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eribulin und den Komparatoren Dacarbazin (auch als möglicher Brückenkomparator), Ifosfamid und Trabectedin. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern finden sich in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.1.1.3.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beur-

teilt. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hier-

von sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Zur Bewertung von Verzerrungspotenzialen werden Angaben der identifizierten Studien gemäß den Kriterien in Anhang 4-F extrahiert. Zur Extraktion werden der Studienbericht des zu bewertenden Arzneimittels und die Volltextpublikationen der Studien herangezogen.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-

Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien werden gemäß den ITEMS 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste (Schulz 2010) als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS (ECOG 2015) zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen. Das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (ITEM 3-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8 bis 12). Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden herangezogen (IQWiG 2015).

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst beurteilt nach den Angaben zu der Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses. Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (ITEM 13 bis 16). Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein. Zur Beurteilung der Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen empfehlenswert. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, sollten sie dahingehend überprüft werden, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Ergebnisse der Subgruppenanalysen müssen vorsichtig interpretiert werden, da sie meist nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt sind (ITEM 17 bis 18). Als weiteres wichtiges Ergebnis sollten alle relevanten unerwünschten Ereignisse (UE) dargestellt sein (ITEM 18). Abschließend wird beurteilt, inwie-

[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.

fern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden. Daraus wird das Verzerrungspotenzial für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien

Demografische Kriterien der Patienten wurden als Patientencharakteristika angeführt, da sie widerspiegeln, ob die untersuchten Patienten repräsentativ für die zulassungskonforme Population der Patienten mit Liposarkom sind.

Dazu zählen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Körperoberfläche der Patienten sowie die ethnische Herkunft. Letzteres Charakteristikum unterteilte die Patienten nach Hautfarbe und nach ethnischer Zugehörigkeit zur asiatischen Bevölkerung oder den Pazifik-Insulanern. Außerdem wurden die Patienten zu einer von drei geografischen Regionen (Region 1: Nordamerika und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel und Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien) zugeordnet.

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurden die Histologie des Primärtumors (nach Case Report Form (CRF) und Interactive Voice Response System (IVRS)), der Tumorgrad und die Anzahl vorangegangener Therapieregimen herangezogen. Ergänzend wird die New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation dargestellt.

Inwieweit die Patienten zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind, wurde mittels des Skalierungswertes des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) dargestellt. Die Skalierung reicht von 0 (Normale Leistungsfähigkeit) bis 5 (Tod).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie 309 wurde als primärer Endpunkt das OS erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden das progressionsfreie Überleben (PFS), die Lebensqualität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D und die Verträglichkeit untersucht (Eisai 2015). Als weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden die klinische Benefitrate, die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und die Stabilisierung der Erkrankung erhoben.

Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten für patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Neben der klinischen Benefitrate werden die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und die Stabilisierung der Erkrankung als Surrogatendpunkt betrachtet und daher in den folgenden Abschnitten nicht dargestellt.

In den weiteren Ausführungen werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

- Mortalität, gemessen als OS
- Morbidität, gemessen als PFS, die Symptome des EORTC QLQ-C30 sowie dem EQ-5D
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen als Funktionsklassen des EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit

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

Morbidität, gemessen als PFS, wird als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 oder Tod (je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat) definiert. Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar (Eisenhauer 2009). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009). Das PFS ist in der Onkologie einer der am häufigsten verwendeten Endpunkte in Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Dieser Endpunkt wurde in den letzten Jahren sowohl von der EMA als auch von der FDA bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert (DGHO 2013). Auch das BfArM erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt (BfArM o.A.). Laut IQWiG sind die **Morbidität** und die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ (IQWiG 2015). In der Studie 309 wurden für die Erhebung der Morbidität (neben dem PFS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwendet. Das EORTC QLQ-C30 ist eines der höchstentwickelten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente

zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit einer Krebserkrankung. Auch der EQ-5D wird regelmäßig in onkologischen Studien verwendet und ist wie der EORTC QLQ-C30 als validiertes Messinstrument in AMNOG Verfahren anerkannt (G-BA 2013; IQWiG 2013, 2014).

- EORTC QLQ-C30: Einzelne Items dieses Fragebogens werden für die Herleitung des Zusatznutzens in den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität verwendet. Für die Darstellung der Morbidität werden folgende Items verwendet:
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Atemnot
    - Insomnie
    - Appetitverlust
    - Obstipation
    - Durchfall

    Für die Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden folgende Items verwendet:

    - Globaler Gesundheitsstatus
    - Physisches Funktionsniveau
    - Rollen Funktionsniveau
    - Emotionales Funktionsniveau
    - Kognitives Funktionsniveau
    - Soziales Funktionsniveau
    - Finanzielle Schwierigkeiten

- EQ-5D: Für die Darstellung der Morbidität werden folgende Items verwendet:
    - Mobilität
    - Selbstversorgung
    - Schmerz/Beschwerden
    - gewöhnliche Aktivitäten
    - Angst/Depressionen
    - EQ-5D Index Score
    - EQ-VAS

Grundsätzlich werden UE als patientenrelevant betrachtet, da sie wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2015). Die Erhebung der UE erfolgte nach internationalen Standards. Neutropenie stellt als Abfall des Laborparameters „neutrophile Granulozytenzahl im Blut“ einen Surrogatparameter dar. Symptome aufgrund einer Neutropenie werden anderweitig erhoben, wie z. B. febrile Neutropenie, und somit separat dargestellt. Alle UE und die UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive Neutropenie werden daher ebenfalls nicht als patientenrelevant angesehen, da sie Surrogatparameter enthalten. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde der patientenrelevante Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie ausgewertet und herangezogen, der den Surrogatparameter Neutropenie ausschließt, aber die patientenrelevanten Symptome der Neutropenie wie z. B. febrile Neutropenie mit einbezieht. Die UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive Neutropenie werden zusätzlich als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Die Gesamtrate an UE wird nur beschreibend dargestellt und nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen, da die Gesamtrate auch Ereignisse abbildet, die nicht patientenrelevant sind (z. B. reine Laborwertveränderungen mit CTCAE Grad 1 und 2). Wegen der unterschiedlichen Nachverfolgungsdauern in den Behandlungsgruppen wurden Time-to-first-event-Analysen durchgeführt, die bezüglich der Gesamtrate an UE nicht interpretierbar sind.

Als UE von speziellem Interesse werden folgende UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 separat dargestellt:

- Neutropenie,
- febrile Neutropenie,
- periphere Neuropathie,
- Alopezie,
- Thrombozytopenie,
- Leukopenie und
- Anämie.

Die Selektion beruht auf den Inzidenzraten und beinhaltet alle einzelnen UE, die in mindestens einer Behandlungsgruppe in mehr als 10 % der Patienten berichtet wurde.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

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

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS wurden a priori geplante Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Auswirkungen der Folgetherapie mit Trabectedin (ja / nein) bzw. Pazopanib (ja / nein) untersucht wurden. Diese waren im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) als Subgruppenanalysen geplant. Da diese Subgruppenmerkmale aber erst im Laufe der Studie erhoben wurden, wurden diese Analysen im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalysen klassifiziert. Ziel der Sensitivitätsanalysen ist die Prüfung des Einflusses der Folgetherapie auf das OS.

EORTC QLQ-C30

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Differenzen der mittleren Veränderungen untersucht wurden. Dabei wurden verschiedene Zeiträume in die Analyse eingeschlossen, um den Effekt der späteren Zyklen auf den mittleren Behandlungseffekt zu untersuchen.

Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 bzw. Zyklus 10. Aufgrund der wenigen Daten nach Zyklus 9 werden beide Zyklen zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse herangezogen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed model with repeated measures, MMRM) ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse 3: Mittlere Score-Änderung basierend auf allen verfügbaren Daten. Dabei wurden alle Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Daten für das MMRM berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

EQ-5D

Für den Fragebogen EQ-5D wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Differenzen der mittleren Veränderungen mit längeren Zeiträumen als in der Hauptanalyse (bis Zyklus 9) in die Analyse eingeschlossen, um den Effekt der späteren Zyklen auf den mittleren Behandlungseffekt zu untersuchen.

Sensitivitätsanalyse 1: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

Sensitivitätsanalyse 2: Mittlere Score-Änderung basierend auf allen verfügbaren Daten. Dabei wurden alle Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Daten für das MMRM berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In der zu bewertenden Studie 309 wurden folgenden Subgruppenanalysen a priori im klinischen Studienprotokoll geplant und im CSR berichtet (Eisai 2011, 2015):

- Altersgruppe (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Ethnie (Kaukasier, Nicht-Kaukasier, nicht berichtet)
- Ethnische Herkunft (hispanisch oder Lateinamerikaner, nicht hispanisch oder Lateinamerikaner, nicht berichtet)
- Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS (2, >2)
- Region (USA/Kanada, Westeuropa/Australien/Israel, Osteuropa/Lateinamerika/Asien)
- ECOG Performance Status (PS) zu Baseline (ECOG=0, ECOG=1, ECOG=2)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie (ja, nein)
- Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere (ja, nein)
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) Score (Hoch, moderat)

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen „Folgetherapie mit Trabectedin (ja / nein) bzw. Pazopanib (ja / nein)“ sind im Rahmen der Sensitivitätsanalysen für das OS dargestellt. Da es sich bei diesen Kategorien nicht um Faktoren handelt, die zu Studienbeginn bekannt sind, können sie nicht als potenzielle Effektmodifikatoren in Betracht gezogen werden. Daher werden sie im vorliegenden Dossier nicht als Subgruppenanalysen dargestellt.

Für die Subgruppenanalysen wurden dieselben Analysemethoden verwendet wie für die Hauptanalyse. Zusätzlich wurde die Interaktion von Behandlung und Subgruppe als fester Effekt in die statistischen Modelle aufgenommen und analysiert. Mit einem p-Wert für die Interaktion <0,05 wird auf einen Beleg für eine Interaktion geschlossen, bei einem p-Wert ≥0,05 und <0,20 auf einen Hinweis für eine Interaktion.

Die Subgruppenanalysen wurden in der Studie 309 nur für die Analyse des primären Endpunkts vorab geplant. Grundsätzlich haben Subgruppenanalysen nur explorativen Charakter und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen ist nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden im Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen auszugehen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Subgruppenanalysen nur für die zulassungkonforme Population der Patienten mit Liposarkom dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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

[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. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für den Vergleich Eribulin versus Trabectedin vorgenommen (Bucher 1997).

Brückenkomparator für den indirekten Vergleich war die Behandlung mit Dacarbazin. Diese Vergleichstherapie lag in den Studien 309 und ET743-SAR-3007 (Trabectedin vs. Dacarbazin) vor. Weitere Brückenkomparatoren lagen nicht vor.

Durch die Auswahl des einheitlichen Brückenkomparators in den zwei Studien konnten die Wirksamkeitsnachweise für Eribulin und Trabectedin gegen eine gemeinsame Vergleichsgruppe adjustiert werden.

In den indirekten Vergleich wurden die Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie die einzelnen UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 Anämie, Fatigue, Übelkeit, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erbrechen untersucht.

[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.*

Für die berechneten Effektmaße wurden zweiseitige 95 %-KI bestimmt. Für die Endpunkte OS und PFS wurde jeweils die HR berechnet, für die Sicherheitsendpunkte das relative Risiko (RR) und das Odds Ratio (OR).

Die HR auf Basis der vom Prüfarzt berichteten Daten der beiden Studien für PFS wurden im indirekten Vergleich verwendet.

Die statistische Methode: Frequentistischer Ansatz nach Bucher (Bucher 1997).

Für Trabectedin vs. Dacarbazin lagen nur begrenzt Daten für die Verträglichkeit vor. Für die Kategorien jegliche UE, SUE, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 und UE, die zum Studienabbruch führten, lagen keine Daten vor. Daher wurden nur Daten für Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe in mindestens einer Studie herangezogen. Diese waren Anämie, Fatigue, Leukopenie, Übelkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erbrechen. Da Leukopenie als UE für Trabectedin nicht berichtet wurde, wurde als konservative Annahme eine Inzidenz von 0 % angenommen. Eine Mantel-Haenszel Korrektur für Null Ereignisse wurde verwendet, indem die Nullzelle durch den Wert 0,5 imputiert wurde.

Beispiel zur Berechnung des HR für den indirekten Vergleich

(I) HR von Eribulin vs. Trabectedin = HR des OS für Eribulin vs. Dacarbazin ÷ HR des OS für Trabectedin vs. Dacarbazin = 0,51 /1,05 = 0,49

(II) 95 %-KI für das HR von Eribulin vs. Trabectedin:

a. Log Standardfehler des HR von Eribulin vs. Dacarbazin

(a) Log Standardfehler des HR aus der oberen Grenze des 95 %-KI =

$$\left(\frac{\ln(Obere\ Grenze\ des\ 95\ \%\ KI) - \ln(HR)}{1{,}96}\right)^2$$

$$= \left(\frac{\ln(0{,}75) - \ln(0{,}51)}{1{,}96}\right)^2 = 0{,}0391$$

(b) Log Standardfehler des HR aus der unteren Grenze des 95 %-KI =

$$\left(\frac{\ln(HR) - \ln(Untere\ Grenze\ des\ 95\ \%\ KI)}{1{,}96}\right)^2$$

$$= \left(\frac{\ln(0{,}51) - \ln(0{,}35)}{1{,}96}\right)^2 = 0{,}0396$$

(c) Mittlerer Standardfehler des HR = $\frac{0{,}0391 + 0{,}0396}{2}$ = 0,0394

b. Log Standardfehler des HR von Trabectedin vs. Dacarbazin

(a) Log Standardfehler des HR aus der oberen Grenze des 95 %-KI =

$$= \left(\frac{\ln(1{,}60) - \ln(1{,}05)}{1{,}96}\right)^2 = 0{,}0462$$

(b) Log Standardfehler des HR aus der unteren Grenze des 95 %-KI =

$$= \left(\frac{\ln(1{,}05) - \ln(0{,}69)}{1{,}96}\right)^2 = 0{,}0459$$

(c) Mittlerer Standardfehler des HR = $\frac{0{,}0462 + 0{,}0459}{2} = 0{,}0460$

c. Gepoolter Standardfehler der HRs der beiden Studien = $\sqrt{0{,}0394 + 0{,}0460)} = 0{,}2922$

d. 95 %-KI des HR von Eribulin vs. Trabectedin = $e^{(\ln(HR) \pm 1{,}96 \times 0{,}2922)} = [0{,}27;\ 0{,}86]$

Sensitivitätsanalyse

In Studie 309 wurden drei Dosierungen von Dacarbazin (850 mg/m^2, 1.000 mg/m^2 oder 1.200 mg/m^2), in der Studie ET743-SAR-3007 dagegen nur die Dosierung 1.000 mg/m² verwendet. Zur Konsistenzprüfung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs wurde für die Endpunkte OS und PFS jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der für die Dacarbazingruppe nur Patienten der Studie 309 selektiert wurden, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren. Für die Verträglichkeit wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da keine Daten für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom vorlagen.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht durchgeführt, da für Trabectedin nur Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS und nur für die Gesamtpopulation vorlagen, nicht aber für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom.

Untersuchung auf Homogenität und Konsistenz

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Software zur Berechnung des indirekten Vergleichs

Der indirekte Vergleich wurde mit Microsoft Excel als Bestandteil von Microsoft Office Professional 2013, durchgeführt. Die Ergebnisse der Berechnungen wurden sowohl als Excel-Datei als auch als PDF im Ordner „Programmcode“ in Modul 5, Dateien für Modul 4 hinterlegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abge-

schlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	ja	ja	abgeschlossen	46 Monate	Eribulin, Dacarbazin

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

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 04.05.2016.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

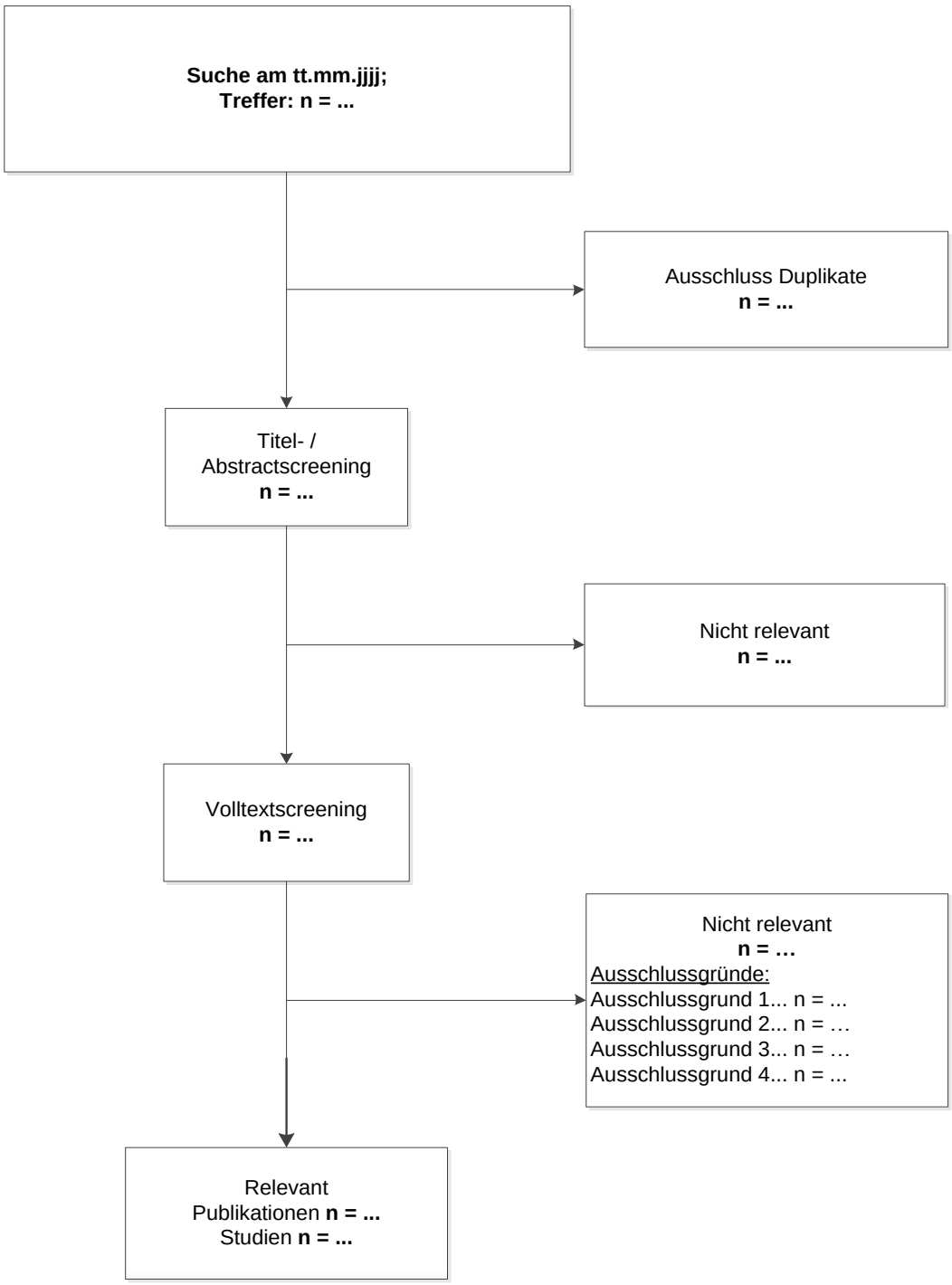
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche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

sichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

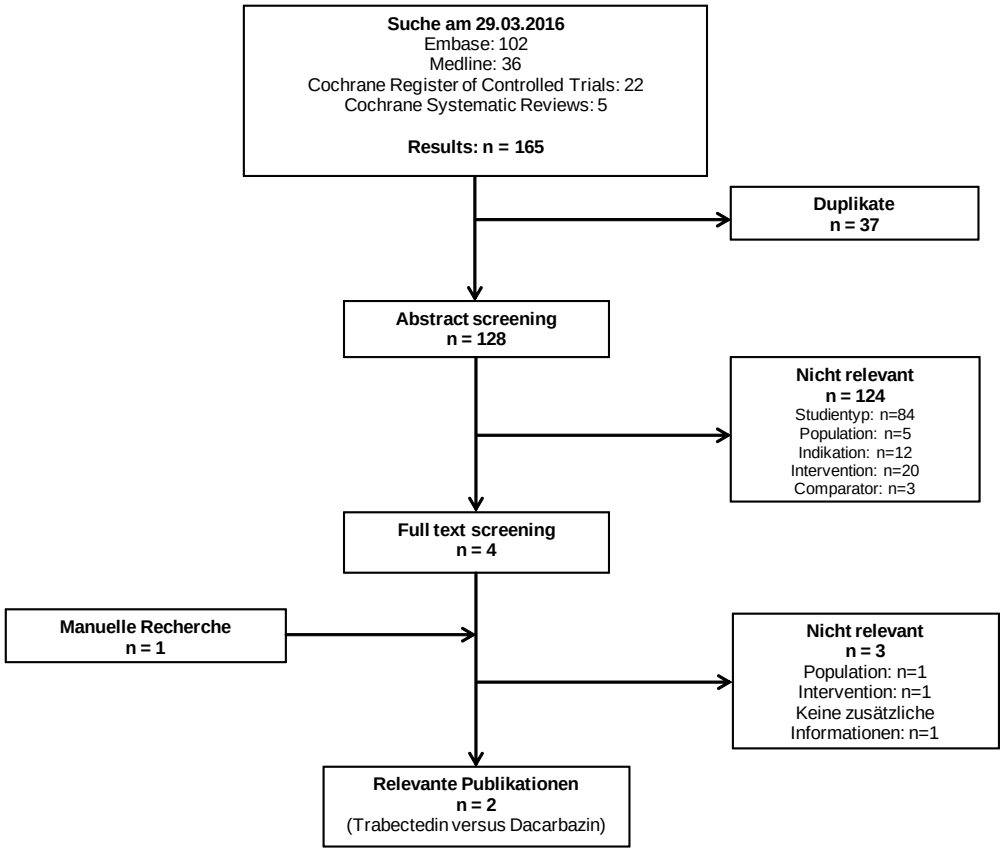


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 29.03.2016 nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eribulin (Halaven®) ergab 28 Treffer, von denen fünf Treffer Duplikate waren. Von den übrigen 23 Treffern wurden alle bis auf drei Treffer im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien begründet ausgeschlossen (Gelderblom 2015, Schöffski 2015a, 2015b). Diese drei Treffer wurden auf Ebene des Volltextscreenings begründet ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Zusätzlich wurde eine relevante Publikation („epub ahead of print“) mittels manueller Recherche identifiziert (Schöffski 2016), die zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche noch nicht über die Suchoberfläche Ovid verfügbar war.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016b) EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 2016) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Studienregisterrecherche zu Tabelle 4-3 wurde in den Studienregistern ClinicalTrial.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und im Register PharmNet.Bund durchgeführt. Die Suche in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP wurde am 06.04.2016 und die Suche in PharmNet.Bund am 24.05.2016 durchgeführt.Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich insgesamt bei der Suche nach Studien mit Eribulin (Halaven®) 23 Treffer. Die relevante Studie (Eisai 2015) wurden in fünf Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle Tabelle 4-3 genannt sind. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D aufgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	ja	ja	nein	ja, (Eisai 2015)	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016b) EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 2016) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2016)	ja (Schöffski 2016)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachverfolgung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studie 309	RCT, open-label, multizentrisch	Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom (WTS) der Subytpen Lipo- oder Leiomyosarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden	Eribulin (n=228) Dacarbazin (n=224)	Prä-Randomisierungsphase: 21 Tage Randomisierungsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Primäranalyse bis zum Zeitpunkt des Data Cut-off bei 353 Todesfällen (a priori festgelegt) Extensionsphase (bestehend aus Behandlungs[1]- und Nachbeobachtungsphase): Bis zum Tod des Patienten	Zeitraum der Durchführung: 10. März 2011 – 02. Januar 2015 Orte der Durchführung: 130 Zentren in 23 Ländern	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Verträglichkeit Explorativer Endpunkt: • Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; etc.: et cetera; ggf: gegebenenfalls; n: Anzahl; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomized Controlled Trial; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome; z. B.: zum Beispiel.

1 Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Primäranalyse (nach 353 Todesfällen) in der Randomisierungsphase waren, sind in die Extensionsphase gekommen und dort weiterbehandelt oder -beobachtet worden.

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

Studie	**Eribulin**	**Vergleichstherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 309	1,4 mg/m² KOF i.v. Infusion von Eribulinmesylat (entsprechen 1,23 mg/m² Eribulin) innerhalb von 2 bis 5 Minuten am Tag 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus	850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² (bestimmt durch den medizinischen Studienleiter oder seinen Bevollmächtigten), i.v. Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach instutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus	Nicht relevant.

etc.: et cetera; ggf: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel.

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

Charakteristika	**Eribulin (N=228)**	**Dacarbazin (N=224)**	**Gesamt (N=452)**
Studie 309			
Median des Alters in Jahren (Spannweite)	56 (28; 83)	56 (24; 83)	56 (24; 83)
Altersgruppe, n (%)			
< 65	178 (78,1 %)	178 (79,5 %)	356 (78,8 %)
≥ 65	50 (21,9 %)	46 (20,5 %)	96 (21,2 %)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	161 (70,6 %)	142 (63,4 %)	303 (67,0 %)
Männlich	67 (29,4 %)	82 (36,6 %)	149 (33,0 %)
Ethnie[1], n (%)			
Weiße	162 (71,1 %)	168 (75,0 %)	330 (73,0 %)
Schwarze oder Afroamerikaner	6 (2,6 %)	6 (2,7 %)	12 (2,7 %)
Japaner	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Chinesen	2 (0,9 %)	1 (0,4 %)	3 (0,7 %)
Andere Asiaten	15 (6,6 %)	15 (6,7 %)	30 (6,6 %)
Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Andere	6 (2,6 %)	4 (1,8 %)	10 (2,2 %)
Ethnische Herkunft[1], n (%)			
hispanisch oder Lateinamerikaner	23 (10,1 %)	27 (12,1 %)	50 (11,1 %)
nicht hispanisch oder Lateinamerikaner	170 (74,6 %)	167 (74,6 %)	337 (74,6 %)
ECOG PS, n (%)			
0	111 (48,7 %)	90 (40,2 %)	201 (44,5 %)
1	114 (50,0 %)	121 (54,0 %)	235 (52,0 %)
2	3 (1,3 %)	13 (5,8 %)	16 (3,5 %)

Charakteristika	**Eribulin (N=228)**	**Dacarbazin (N=224)**	**Gesamt (N=452)**
Median des Gewichts (kg) (Spannweite)	71,8 (42,0; 214,5)	71,6 (41,7; 157,2)	71,8 (41,7; 214,5)
Median der Größe (cm) (Spannweite)	165,1 (144,8; 193,0)	166,0 (139,9; 192,5)	165,6 (139,9; 193,0)
Median der Körperoberfläche (m^2) (Spannweite)	1,80 (1,34; 3,09)	1,82 (1,40; 2,84)	1,81 (1,34; 3,09)
NYHA-Klassifikation, n (%)			
Klasse I	147 (64,5 %)	133 (59,4 %)	280 (61,9 %)
Klasse II	15 (6,6 %)	20 (8,9 %)	35 (7,7 %)
Nicht zutreffend	65 (28,5 %)	71 (31,7 %)	136 (30,1 %)
Nicht durchgeführt	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Histologie des Primärtumors (CRF), n (%)			
Liposarkom	75 (32,9 %)	78 (34,8 %)	153 (33,8 %)
Leiomyosarkom	152 (66,7 %)	145 (64,7 %)	297 (65,7 %)
Andere	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
Histologie des Primärtumors (IVRS), n (%)			
Liposarkom	71 (31,1 %)	72 (32,1 %)	143 (31,6 %)
Leiomyosarkom	157 (68,9 %)	152 (67,9 %)	309 (68,4 %)
Tumorgrad, n (%)			
Hoch	150 (65,8 %)	152 (67,9 %)	302 (66,8 %)
Moderat	77 (33,8 %)	69 (30,8 %)	146 (32,3 %)
Nicht durchgeführt	1 (0,4 %)	3 (1,3 %)	4 (0,9 %)
Geografische Region, n (%)			
Region 1: USA und Kanada	87 (38,2 %)	86 (38,4 %)	173 (38,3 %)
Region 2: Westeuropa, Australien und Israel	106 (46,5 %)	105 (46,9 %)	211 (46,7 %)
Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien	35 (15,4 %)	33 (14,7 %)	68 (15,0 %)
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime, n (%)			
1	21 (9,2 %)	27 (12,1 %)	48 (10,6 %)
2	115 (50,4 %)	100 (44,6 %)	215 (47,6 %)
3	48 (21,1 %)	58 (25,9 %)	106 (23,5 %)
4	22 (9,6 %)	17 (7,6 %)	39 (8,6 %)
5	9 (3,9 %)	12 (5,4 %)	21 (4,6 %)
6	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)	3 (0,7 %)
7	4 (1,8 %)	3 (1,3 %)	7 (1,5 %)
8	2 (0,9 %)	0	2 (0,4 %)
9	2 (0,9 %)	0	2 (0,4 %)

cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IVRS: Interactive Voice Response System; kg: Kilogramm; m: Meter; N: Anzahl der Patienten zu Baseline; NYHA: New York Heart Association; PS: Performance Status; USA: United States of America
1 Da die Erhebung der Ethnie und ethnischen Herkunft in Frankreich nicht erlaubt ist, werden die Daten nicht berichtet. Die Summe aller Merkmalsausprägungen ergibt bei Ethnie und bei der ethnischen Herkunft nicht 100 %.
(Eisai 2015), Studienbericht Tabelle 14.1.3.1, S. 148ff.; Tabelle 14.1.4.2, S. 210

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

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

Für die Nutzenbewertung erfolgt zunächst die detaillierte Betrachtung der zugelassenen und für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Population der Patienten mit Liposarkom der Studie 309. Ergänzend wird die Studie 309 in ihrer Gesamtheit beschrieben und dargestellt.

Studiendesign

Studie 309 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label durchgeführte zweiarmige Phase III Studie. Die untersuchte Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom (WTS) der histologischen Subtypen Liposarkom oder Leiomyosarkom. Die Patienten hatten mindestens zwei Standardregime systemischer Therapie(n) für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten, wovon eines ein Anthrazyklin enthalten haben sollte. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt weder für eine kurative Behandlung mittels Operation noch einer Strahlentherapie geeignet.

Die Studiendauer war ereignisgetrieben und hing von der vorab definierten Anzahl einzutretender Ereignisse (Todesfälle) in der Studienpopulation ab. Die Primäranalyse wurde nach dem Eintreten von 353 Ereignissen durchgeführt (Datum des Datenschnitts 02. Januar 2015). Die Fallzahl wurde mittels Log-Rank Test, einer für Überlebenszeitstudien üblichen Methode, bestimmt (siehe Anhang 4-E).

Insgesamt wurden 452 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Randomisierungsverhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme, also der Behandlung mit Eribulin oder mit Dacarbazin, zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels einer computergenerierten Liste, die pro vorab definierten Stratum erstellt wurde. Patienten wurden nach Tumor-Histologie (Liposarkom oder Leiomyosarkom), geografischer Region (Region 1: USA und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel; Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien) und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS (2; > 2 vorherige Therapieregime) stratifiziert.

Die Dosierung von Eribulin in der Studie 309 betrug 1,4 mg Eribulinmesylat/m² KOF und wurde intravenös (i.v.) innerhalb von zwei bis fünf Minuten an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Dosierung von Dacarbazin in der Studie 309 betrug 850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² (ausgewählt durch den medizinischen Studienleiter oder seinen Bevollmächtigten vor Randomisierung). Die Gabe der Medikation erfolgte i.v. innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach instutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 309 das OS sowie als sekundärer Endpunkt das PFS erhoben. Darüber hinaus wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D erhoben, die auch Aussagen zur Morbidität erlauben. Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Eribulin wurden in der Studie 309 ebenfalls Daten für die Endpunkte zur Verträglichkeit erfasst und ausgewertet.

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den primären Endpunkt OS und den sekundären Endpunkt PFS wurde in der Studie 309 eine Cox-Proportional-Hazard-Regression zur Berechnung der HR verwendet. Zudem erfolgte eine grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme. Der Vergleich der Patienten in der Eribulin- und der Dacarbazingruppe hinsichtlich des OS und des PFS erfolgte anhand eines zweiseitigen Log-Rank Tests, welcher nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS[13] stratifiziert wurde.

Die Analysen wurden für die ITT-Population, d.h. alle randomisierten Patienten, durchgeführt.

Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf den Daten des Sicherheitsanalysesets und bezogen alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Patientencharakteristika

In der Gesamtpopulation der Studie 309 waren die Patienten hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen miteinander vergleichbar (vgl. Tabelle 4-7). Das mediane Alter der Patienten lag in der Eribulin- und in der Dacarbazingruppe bei 56 Jahren. In beiden Gruppen war bei einem Drittel der Patienten das Liposarkom (gemäß CRF: 32,9 % bzw. 34,8 %; gemäß IVRS: 31,1 % vs. 32,1 %) und bei zwei Drittel das Leiomyosarkom (gemäß CRF: 66,7 % bzw. 64,7 %; gemäß IVRS: 68,9 % vs. 67,9 %) der histologische Typ des Primärtumors. Auch in den weiteren krankheitsspezifischen Charakteristika wie Tumorgrad, ECOG PS und NYHA-Klassifikation unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich voneinander. Der Großteil der Patienten in beiden Gruppen erhielten zwei vorangegangene Therapieregimen (50,4 % bzw. 44,6 %). Eine gute Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ist somit gewährleistet.

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika für die zugelassene und für die Nutzenbewertung relevante Subpopulation „Patienten mit Liposarkom“ dargestellt. Die Zuordnung basiert auf den Daten des IVRS, welche auch für den Stratifizierungsfaktor nach Tumor-Histologie verwendet wurde.

[13] In der Subpopulation der Patienten mit Liposarkom wurde der zweiseitige Log-Rank Test nur nach Histologie und geografischer Region stratifiziert.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Subpopulation „Patienten mit Liposarkom“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Eribulin (N=71)	Dacarbazin (N=72)	Gesamt (N=143)
Studie 309			
Median des Alters in Jahren (Spannweite)	55 (32; 83)	57 (34; 83)	55 (32; 83)
Altersgruppe, n (%)			
< 65	55 (77,5 %)	54 (75,0 %)	109 (76,2 %)
≥ 65	16 (22,5 %)	18 (25,0 %)	34 (23,8 %)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	33 (46,5 %)	21 (29,2 %)	54 (37,8 %)
Männlich	38 (53,5 %)	51 (70,8 %)	89 (62,2 %)
Ethnie[1], n (%)			
Weiße	52 (73,2 %)	51 (70,8 %)	103 (72,0 %)
Schwarze oder Afroamerikaner	0 (0,0 %)	2 (2,8 %)	2 (1,4 %)
Japaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Chinesen	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Andere Asiaten	4 (5,6 %)	3 (4,2 %)	7 (4,9 %)
Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Andere	2 (2,8 %)	1 (1,4 %)	3 (2,1 %)
Ethnische Herkunft[1], n (%)			
hispanisch oder Lateinamerikaner	8 (11,3 %)	8 (11,1 %)	16 (11,2 %)
nicht hispanisch oder Lateinamerikaner	50 (70,4 %)	50 (69,4 %)	100 (69,9 %)
ECOG PS, n (%)			
0	35 (49,3 %)	24 (33,3 %)	59 (41,3 %)
1	34 (47,9 %)	42 (58,3 %)	76 (53,1 %)
2	2 (2,8 %)	6 (8,3 %)	8 (5,6 %)
Median des Gewichts (kg) (Spannweite)	77,0 (44,0; 147,7)	76,4 (46,7; 157,2)	77,0 (44,0; 157,2)
Median der Größe (cm) (Spannweite)	167,6 (150,0; 193,0)	172,8 (147,0; 192,5)	172,0 (147,0; 193,0)
Median der Körperoberfläche (m^2) (Spannweite)	1,91 (1,37; 2,72)	1,94 (1,44; 2,84)	1,93 (1,37; 2,84)
NYHA-Klassifikation, n (%)			
Klasse I	49 (69,0 %)	40 (55,6 %)	89 (62,2 %)
Klasse II	2 (2,8 %)	8 (11,1 %)	10 (7,0 %)
Nicht zutreffend	20 (28,2 %)	24 (33,3 %)	44 (30,8 %)
Tumorgrad, n (%)			
Hoch	38 (53,5 %)	39 (54,2 %)	77 (53,8 %)
Moderat	32 (45,1 %)	32 (44,4 %)	64 (44,8 %)
Nicht durchgeführt	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Geografische Region, n (%)			
Region 1: USA und Kanada	25 (35,2 %)	25 (34,7 %)	50 (35,0 %)
Region 2: Westeuropa, Australien und Israel	36 (50,7 %)	37 (51,4 %)	73 (51,0 %)
Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien	10 (14,1 %)	10 (13,9 %)	20 (14,0 %)

Charakteristika	Eribulin (N=71)	Dacarbazin (N=72)	Gesamt (N=143)
cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; m: Meter; N: Anzahl der Patienten zu Baseline; NYHA: New York Heart Association; PS: Performance Status; USA: United States of America 1 Da die Erhebung der Ethnie und ethnischen Herkunft in Frankreich nicht erlaubt ist, werden die Daten nicht berichtet. Die Summe aller Merkmalsausprägungen ergibt bei Ethnie und bei der ethnischen Herkunft deshalb nicht 100 %. (Eisai 2015), Post-hoc Analyse, 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Tabelle T_Ger4_1.1.1.1A, S. 1ff.			

In der Subpopulation der Patienten mit Liposarkom waren die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der beiden Behandlungsarme wie bereits in der Gesamtpopulation vergleichbar (vgl. Tabelle 4-8). Eine gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen der Studie 309 ist somit auch für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom gewährleistet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Weichteilsarkomen (maligne Weichgewebstumoren) handelt es sich um eine sehr seltene und schwerwiegende Tumorerkrankung mit einer begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten. Sowohl in der nationalen als auch in den internationalen Leitlinien wurde übereinstimmend eine Behandlung mit einem Anthrazyklin entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid als Standard für die Erstlinientherapie empfohlen (DGHO 2011; ESMO 2014). Nach einer Erstlinientherapie gibt es in den nationalen und internationalen Leitlinien (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016) keine explizite Empfehlung für einen konkreten, nach Therapielinien differenzierten Therapiealgorithmus für die Behandlung des chemotherapeutisch vorbehandelten inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkoms.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin relevante Studie 309 stellt aufgrund sowohl des Studiendesigns als auch aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten eine hochwertige Evidenz dar. Die untersuchte Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem WTS der histologischen Subtypen Liposarkom oder Leiomyosarkom. Liposarkome (ORPHA KennNummer 69078) sind als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet Berichtsreihe aufgeführt (Orphanet 2013).

Über die Hälfte der Patienten stammt aus Westeuropa und wurde gemäß den jeweils nationalen und internationalen Leitlinien behandelt. Aufgrund der Vergleichbarkeit der nationalen und internationalen Leitlinien hinsichtlich des Therapiealgorithmus für das WTS sind die Ergebnisse der Studie 309 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 309	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt und entspricht gemäß der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der Studie 309 im Sinne der Evidence based Medicine (EbM) ist als sehr gut anzusehen. Bei der Studienpopulation handelte es sich um Patienten, bei denen eine kurative Behandlung mittels Operation oder Strahlentherapie nicht mehr möglich war. In dieser palliativen Therapiesituation besteht das vorrangige Therapieziel in einer Verlängerung der Überlebenszeit sowie der Turmorkontrolle und dem bestmöglichen Funktionserhalt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert waren. Ein Cross-over der Patienten zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt.

Auch sonstige Aspekte liegen nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie 309 als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**		**Morbidität**		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
Endpunkt	OS	PFS	EORTC QLQ-C30	EQ-5D	EORTC QLQ-C30	UE, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse (Neutropenie, Febrile Neutropenie, periphere Neuropathie, Alopezie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie)
309	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
309	Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten bekannten Erhebungszeitpunkt, an dem sie noch lebten, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Januar 2015 noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 02. Januar 2015 statt. Die Analysen zum Endpunkt OS bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) ein (ITT-Population (FAS)), die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen. In der ergänzenden Analyse der gesamten Studienpopulation wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Die HR mit dem zweiseitigen 95 %-KI von Eribulin versus Dacarbazin basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Merkmal Behandlungsarm als Kovariate sowie geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier-Schätzers, welcher für die Kalkulation der beiden Grenzen des KIs herangezogen wurde, angewendet. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen Log-Rank Test zum Signifikanzniveau 0,05, welcher für die gesamte Studienpopulation nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifzierungsfaktor Tumor-Histologie. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven für jeden Behandlungsarm im Zeitverlauf grafisch dargestellt.

CSR: Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention–to- treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

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

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End-punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As-pekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial ist jedoch als niedrig einzustufen, da eine Beeinflussung der Ergebnisse zum OS durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die gemäß IVRS von einem Liposarkom betroffen waren (relevante Population gemäß deutscher Fachinformation). Es lagen keine sonstigen Aspekte für die Beeinflussung des Verzerrungspotenzials vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS ist daher insgesamt als niedrig einzustufen (siehe Tabelle 4-12, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven und Ergebnistabellen der Analyse zum OS in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom mit der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

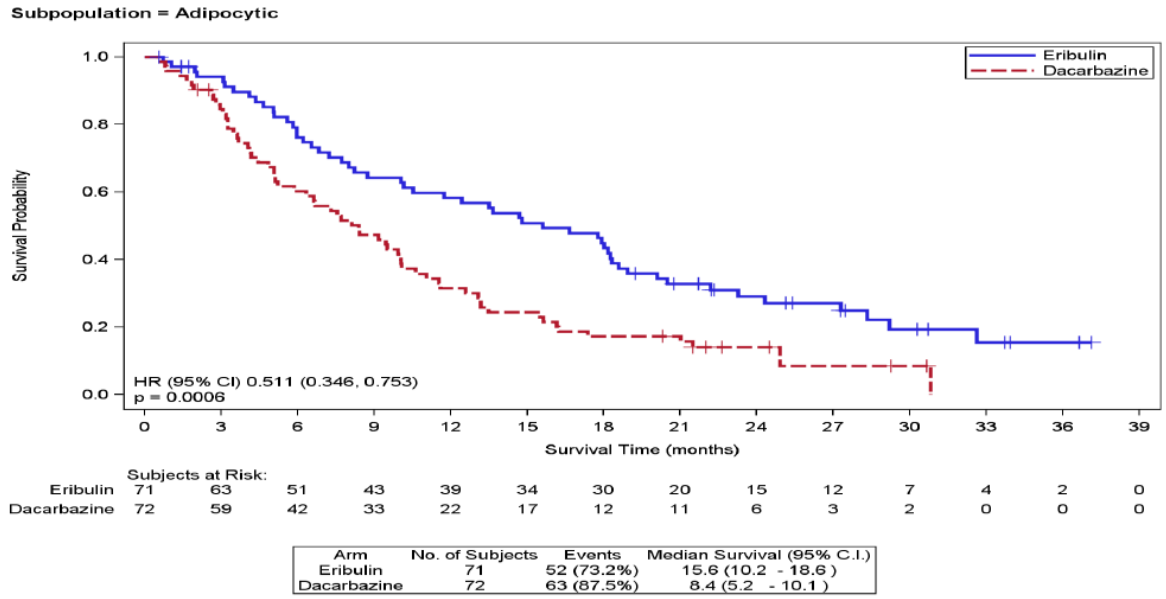


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für OS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; No.: Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS)

Quelle: (Eisai 2015), Studienbericht, Abbildung 14.2.1.4.1, S. 310

Tabelle 4-13: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Parameter	**Behandlungsgruppe**	
	Eribulin (N[1]=71)	**Dacarbazin (N[1]=72)**
Studie 309 (Datenschnitt 02. Januar 2015) – Population Liposarkom		
Ereignisse, n (%)	52 (73,2)	63 (87,5)
Zensiert, n (%)	19 (26,8)	9 (12,5)
OS (Monate)		
Median [95 %-KI]	15,6 [10,2; 18,6]	8,4 [5,2; 10,1]
Stratifizierter Log-Rank Test[2]	0,0006	
Hazard Ratio [95 %-KI][3] (Eribulin/Dacarbazin)	0,51 [0,35; 0,75]	

FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).
2 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests, stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS.
3 Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.
(Eisai 2015), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabelle T_Ger4_1.2.1.1A, S. 12

Die Ergebnisse zum OS bei Patienten mit Liposarkom zeigten deutliche Vorteile für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin. Das mediane OS in der Eribulingruppe (15,6 Monate, 95 %-KI [10,2; 18,6]) war nahezu doppelt so lang sowie statistisch hoch signifikant im Vergleich zur Dacarbazingruppe (8,4 Monate, 95 %-KI [5,2; 10,1]; p=0,0006). Es ergab sich damit ein

absoluter Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten zugunsten von Eribulin. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, in dem nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin auch für die Population der Patienten mit Liposarkom im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des OS (HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75], vgl. Tabelle 4-13, Abbildung 4-2).

Sensitivitätsanalyse

Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen die Auswirkungen der Folgetherapie mit Trabectedin (ja / nein) bzw. Pazopanib (ja / nein) untersucht wurden. Ziel der Sensitivitätsanalysen war zum einen die Prüfung der Konsistenz der Folgetherapie mit Eribulin sowie zum anderen die Prüfung des Einflusses der Folgetherapie auf das OS.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
OS; Folgetherapie mit Trabectedin							
Ja	9/14	20,5 [17,8; NE]	6/7	12,6 [9,5; 16,2]	0,16 [0,03; 0,81]	0,0131	0,7496
Nein	43/57	12,4 [7,2; 18,0]	57/65	7,3 [5,1; 9,5]	0,61 [0,40; 0,93]	0,0196	
OS; Folgetherapie mit Pazopanib							
Ja	8/11	18,9 [10,1; NE]	4/5	13,1 [5,8; NE]	67E6 [0,00; NE]	0,0253	0,8662
Nein	44/60	13,6 [8,0; 18,2]	59/67	7,7 [5,1; 10,1]	0,55 [0,36; 0,83]	0,0044	

FAS: Full Analysis Set; Int.: Interaktion; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; NE: Not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.
4 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests in jeder Subgruppenkategorie.
5 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabelle T_Ger4_1.2.1.2A, S. 21, 22

Eribulin wies in allen in Tabelle 4-14 dargestellten Regimen für die Folgetherapie eine statistisch signifikante Verlängerung des OS im Vergleich zu Dacarbazin auf, die gleichgerichtet zur Hauptanalyse für die Population der Patienten mit Liposarkom war (vgl. Tabelle 4-13). Weder die Folgetherapie mit Trabectedin (Interaktion p=0,7496) noch mit Pazopanib (Inter-

aktion p=0,8662) hatte einen Einfluss auf den Behandlungseffekt von Eribulin auf das OS in der Subpopulation der Patienten mit Liposarkom. Somit besteht ein konsistenter Vorteil von Eribulin hinsichtlich der Verlängerung des OS im Vergleich zu Dacarbazin in der Population der Patienten mit Liposarkom.

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

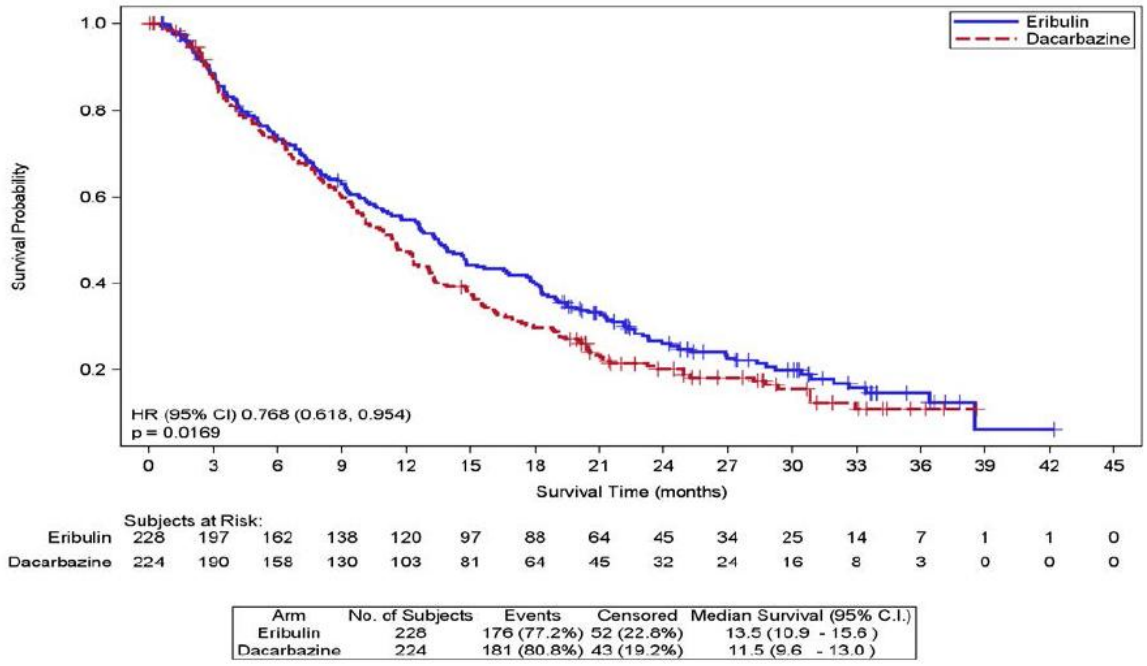


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für OS in der Studie 309 in der gesamte Studienpopulation

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; No.: Anzahl der Patienten in der Intention-to-treat (ITT)-Population (FAS)

Quelle: (Eisai 2015), Studienbericht, Abbildung 14.2.1.4, S. 309

Tabelle 4-15: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

Parameter	Behandlungsgruppe	
	Eribulin (N^1=228)	**Dacarbazin (N^1=224)**
Studie 309 (Datenschnitt 02. Januar 2015)		
Ereignisse, n (%)	176 (77,2)	181 (80,8)
Zensiert, n (%)	52 (22,8)	43 (19,2)
OS (Monate)		
Median [95 %-KI]	13,5 [10,9; 15,6]	11,5 [9,6; 13,0]
Stratifizierter Log-Rank Test[2]	0,0169	
Hazard Ratio [95 %-KI][3] (Eribulin/Dacarbazin)	0,77 [0,62; 0,95]	

FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).
2 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests, stratifiziert nach geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS.
3 Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata
(Eisai 2015), Studienbericht, Tabelle 14.2.2.1, S. 271

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin zur Verfügung steht.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf auf die vorherigen Angaben im Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
309	Das PFS war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur erstmaligen dokumentierten Erkrankungsprogression basierend auf der objektiven Bewertung durch den Prüfarzt (oder bei Bedarf durch das Imaging Labor) gemäß RECIST 1.1 oder dem Zeitpunkt des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Januar 2015 kein Ereignis hatten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analysen zum Endpunkt PFS bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) ein (ITT-Population (FAS)), die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen. In der ergänzenden Analyse der gesamten Studienpopulation wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Die HR mit dem zweiseitigen 95 %-KI von Eribulin versus Dacarbazin basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Merkmal Behandlungsarm als Kovariate sowie geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier-Schätzers, welcher für die Kalkulation der beiden Grenzen des KIs herangezogen wurde, angewendet. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen Log-Rank Test zum Signifikanzniveau 0,05, welcher für die gesamte Studienpopulation nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifzierungsfaktor Tumor-Histologie. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven für jeden Behandlungsarm im Zeitverlauf grafisch dargestellt.
FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzindervall; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial ist jedoch als niedrig einzustufen, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des PFS durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist, nicht zuletzt da es sich bei der Studie 309 um eine aktiv-kontrollierte Studie handelt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert worden waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die gemäß IVRS von einem Liposarkom betroffen waren (relevante Population nach deutscher Fachinformation). Es lagen keine sonstigen Aspekte für die Beeinflussung des Verzerrungspotenzials vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist daher als niedrig einzustufen (siehe Tabelle 4-17, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven und Ergebnistabellen der Analyse zum PFS in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

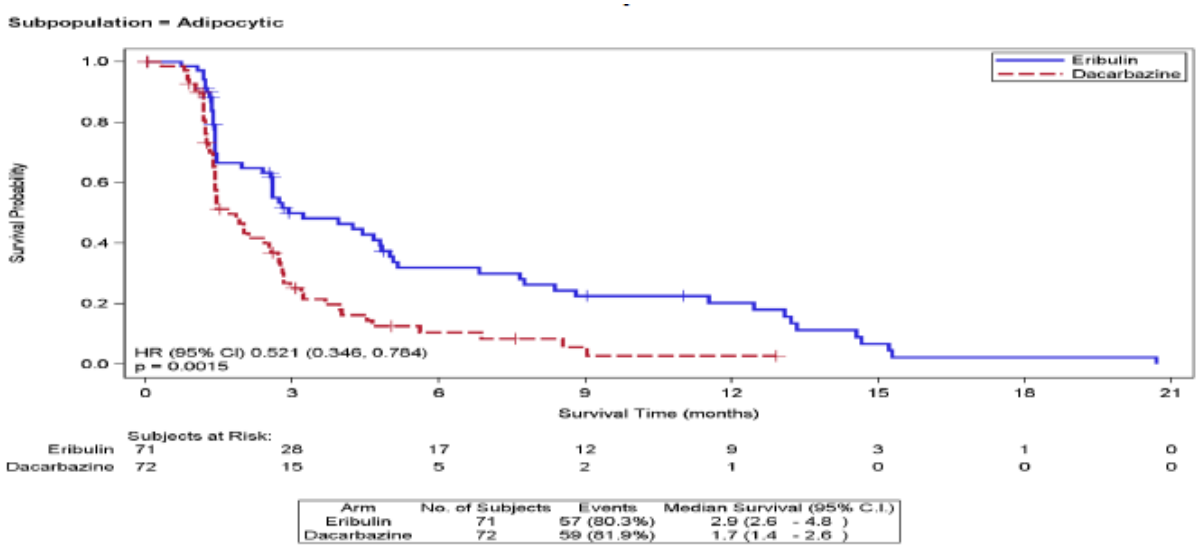


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; No.: Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS)

Quelle: (Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Abbildung F_Ger4_1.2.2.1A, S. 3

Tabelle 4-18: Ergebnisse für das PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Parameter	**Behandlungsgruppe**	
	Eribulin (N[1]=71)	**Dacarbazin (N[1]=72)**
Studie 309 (Datenschnitt 02. Januar 2015) – Population Liposarkom		
Ereignisse, n (%)	57 (80,3)	59 (81,9)
Progression[2] der Erkrankung, n (%)	53 (74,6)	52 (72,2)
Tod, ohne dokumentierte Progression der Erkrankung, n (%)	4 (5,6)	7 (9,7)
Zensiert, n (%)	14 (19,7)	13 (18,1)
PFS (Monate)		
Median [95 %-KI]	2,9 [2,6; 4,8]	1,7 [1,4; 2,6]
Stratifizierter Log-Rank Test[3]	0,0015	
Hazard Ratio [95 %-KI][4] (Eribulin/Dacarbazin)	0,52 [0,35; 0,78]	

FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).

2 Wenn für einen Patient sowohl Erkrankungsprogression als auch Tod berichtet wurde, wurde hier nur die Daten der Erkrankungsprogression herangezogen.

3 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests, stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS.

4 Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.

(Eisai 2015, 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabelle T_Ger4_1.2.2.1A, S. 32

Bei Patienten mit Liposarkom war die mediane progressionsfreie Überlebensdauer in der Eribulingruppe mit 2,9 Monaten (95 %-KI [2,6; 4,8]) signifikant länger im Vergleich zur Dacarbazingruppe mit 1,7 Monaten (95 %-KI [1,4; 2,6]; p=0,0015). Es ergab sich somit ein absoluter Vorteil für das mediane PFS von 1,2 Monaten zugunsten von Eribulin. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, in dem nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR=0,52; 95 %-KI [0,35; 0,78], vgl. Tabelle 4-18, Abbildung 4-4).

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

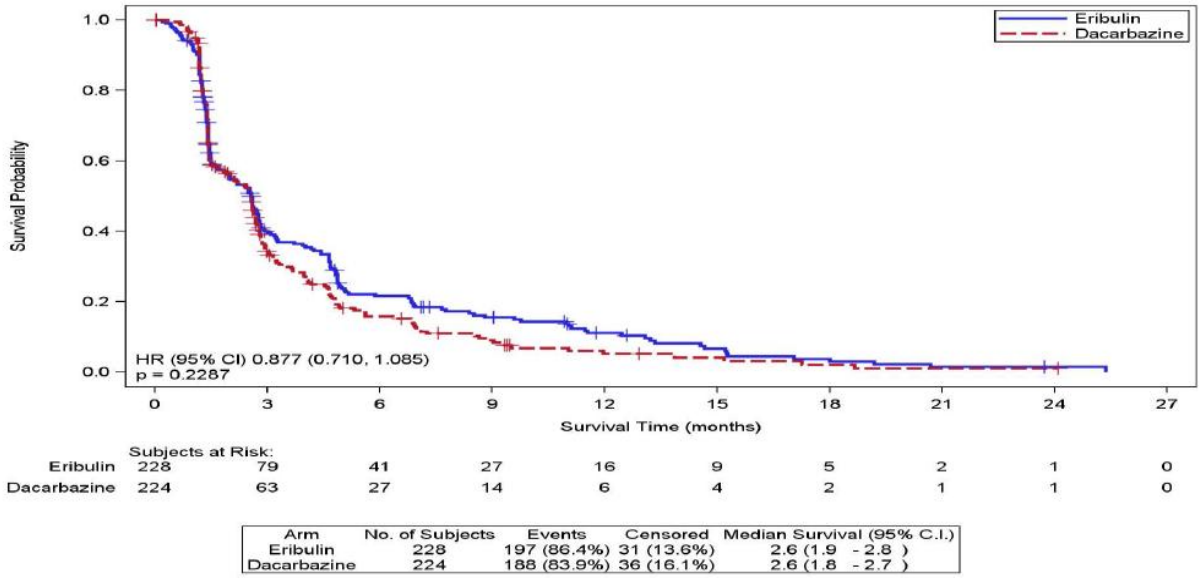


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS der Studie 309 in der gesamte Studienpopulation

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; No.: Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS)

Quelle: (Eisai 2015), Studienbericht, Abbildung 14.2.1.5, S. 339

Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation

Parameter	Behandlungsgruppe	
	Eribulin (N[1]=228)	**Dacarbazin (N[1]=224)**
Studie 309 (Datenschnitt 02. Januar 2015)		
Ereignisse, n (%)	197 (86,4)	188 (83,9)
Progression[2] der Erkrankung, n (%)	183 (80,3)	173 (77,2)
Tod, ohne dokumentierte Progression der Erkrankung, n (%)	14 (6,1)	15 (6,7)
Zensiert, n (%)	31 (13,6)	36 (16,1)
PFS (Monate)		
Median [95 %-KI]	2,6 [1,9; 2,8]	2,6 [1,8; 2,7]
Stratifizierter Log-Rank Test[3]	0,2287	
Hazard Ratio [95 %-KI][4] (Eribulin/Dacarbazin)	0,88 [0,71; 1,09]	

FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).
2 Wenn für einen Patienten sowohl Erkrankungsprogression als auch Tod berichtet worden war, wurde hier das Ereignis Erkrankungsprogression für die Analyse herangezogen.
3 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests, stratifiziert nach geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS.
4 Hazard Ratio wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata
(Eisai 2015), Studienbericht, Tabelle 14.2.3.1, S. 286

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin zur Verfügung steht.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf die vorherigen Angaben im Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität

Studie	Operationalisierung
309	Die Morbidität wurde anhand der EORTC QLQ-C30 und EQ-5D Fragebögen erhoben.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions;	

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
309	**EORTC QLQ-C30:** Die folgenden Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden zur Bewertung der Morbidität herangezogen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Insomnie, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe. Den Antworten zum QLQ-C30 Fragebogen wurden Score-Punkte zugeordnet (1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig, 4=sehr). Für die Analysen wurden die Scores in den Datenraum von 0 bis 100 transformiert und gemäß Manual zu Symptomen zusammengefasst. Der Fragebogen war jeweils an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus von den Patienten vor Ort in der Klinik, jeweils vor Mitteilung des Ergebnisses des Tumoransprechens auszufüllen. Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, füllten den Fragebogen am Tag der letzten Einbestellung in der Klinik aus. Für solche Patienten, die den Fragebogen bereits ausgefüllt hatten, jedoch innerhalb des Zyklus verstarben, wurden die Daten für diesen Zyklus bei der Auswertung vollständig berücksichtigt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen war vollständig und ausschließlich ohne Hilfe durch z. B. Freunde, Familie oder Krankenhauspersonal auszufüllen. Einzige Ausnahme bildeten solche Fälle, in denen der Patient selbst nicht lesen konnte. Die Analysen bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) der ITT-Population (FAS) ein, die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen und einen Ausgangswert und mindestens einen Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt aufwiesen. In der ergänzenden Analyse der gesamten Studienpopulation wurden alle randomisierten Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt eingeschlossen. Für den Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurden zuerst die Rücklaufquoten berechnet. Im Anschluss wurden die Hauptanalyse (Responder Analyse) und drei Sensitivitätsanalysen für die Population der Patienten mit Liposarkom durchgeführt. Ergänzend wurde die Hauptanalyse für die gesamte Studienpopulation durchgeführt: • Rücklaufquoten: Anteil an Patienten, für die Daten zu Baseline und mindestens einem Nachbeobachtungszeitpunkt vorlagen, bezogen auf alle Patienten in der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren. Die Rücklaufquote wurde für jedes Symptom einzeln berechnet. • Hauptanalyse (Responder Analyse): Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (in Tagen), definiert als Zeitpunkt, zu dem eine Erhöhung der Scores um zehn Punkte ab Baseline beobachtet wurde, unabhängig vom Zyklus. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. • Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 bzw. Zyklus 10. Aufgrund der wenigen Daten nach Zyklus 9 werden beide Zyklen zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse herangezogen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

• Sensitivitätsanalyse 3: Mittlere Score-Änderung basierend auf allen verfügbaren Daten. Dabei wurden alle Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Daten für das MMRM berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention–to-treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzindervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome; z. B.: zum Beispiel

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309: Analysen der EORTC QLQ-C30	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen entsprechend der in Nutzendossiers gemäß § 35a SGB V üblichen Form durchgeführt wurden. Die Analyse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Patienten mit Liposarkom gemäß IVRS (relevante Population nach deutscher Fachinformation) aufgenommen wurden,

für die der Baseline-Wert und mindestens ein Wert im Nachbeobachtungszeitraum über alle Zyklen mit vorhandenen Daten berichtet worden war.

Für die Hauptanalyse des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell angewandt. Die Anzahl eingeschlossener Patienten lag dabei für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen oberhalb von 70 % und ermöglicht damit eine Bewertung dieses Endpunktes.

Es lagen keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Studienarmen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung des Endpunkts Morbiditätaufgrund des Anteils der in den Analysen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens berücksichtigten Patienten von > 70 % jedoch < 95 % als hoch einzustufen (siehe Tabelle 4-23, Tabelle 4-28, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zur Morbidität in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom mit der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-23: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Zyklus[1]	N[2]	Fatigue, n (%)	Übelkeit und Erbrechen, n (%)	Schmerz, n (%)	Atemnot, n (%)	Insomnie, n (%)	Appetitverlust, n (%)	Obstipation, n (%)	Diarrhoe, n (%)
1	143	140 (97,9)	140 (97,9)	139 (97,2)	140 (97,9)	140 (97,9)	140 (97,9)	140 (97,9)	140 (97,9)
2	141	111 (78,7)	111 (78,7)	111 (78,7)	109 (77,3)	110 (78)	111 (78,7)	111 (78,7)	111 (78,7)
3	138	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	67 (48,6)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)
4	133	59 (44,4)	59 (44,4)	59 (44,4)	59 (44,4)	59 (44,4)	58 (43,6)	59 (44,4)	58 (43,6)
5	130	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)
6	121	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)
7	115	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)
8	111	20	20	20	20	19	20	20	20

Zyklus[1]	N[2]	Fatigue, n (%)	Übelkeit und Erbrechen, n (%)	Schmerz, n (%)	Atemnot, n (%)	Insomnie, n (%)	Appetitverlust, n (%)	Obstipation, n (%)	Diarrhoe, n (%)
		(18,0)	(18,0)	(18,0)	(18,0)	(17,1)	(18,0)	(18,0)	(18,0)
9	105	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)
10	99	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)
11	94	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)
12	91	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)
13	86	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	12 (14)	13 (15,1)	13 (15,1)
14	83	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)
15	80	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)
16	74	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)
17	71	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)
18	68	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)
19	67	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)
20	64	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)
21	60	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)
22	59	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)

N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den Fragebogen im entsprechenden Zyklus ausgefüllt haben

1 Da keine Daten nach Zyklus 22 bei Patienten mit Liposarkom vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 22 dargestellt.

2 Die ausgewerteten Patienten umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der Dokumentation noch lebten.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 3.2, S. 5

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen in der Population der Patienten mit Liposarkom waren von Zyklus 1 bis 22 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Symptomen eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 16 reduzierte sich die Rücklaufquote bei allen Symptomen auf weniger als 10 %.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für die Symptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[2] [95 %-KI] p-Wert
	Ereignisse[1]/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	
Fatigue	47/65 (72,3)	43 [29; 50]	46/66 (69,7)	43 [41; 50]	1,02 [0,66; 1,57] 0,9265
Übelkeit und Erbrechen	29/65 (44,6)	165 [78; 421]	20/66 (30,3)	218 [78; 218]	1,01 [0,55; 1,86] 0,9825
Schmerz	35/65 (53,8)	93 [64; 116]	34/66 (51,5)	57 [42; 176]	0,74 [0,45; 1,23] 0,2440
Atemnot	28/65 (43,1)	127 [85; NE]	29/66 (43,9)	77 [50; 142]	0,69 [0,40; 1,17] 0,1671
Insomnie	31/63 (49,2)	110 [70; 239]	36/65 (55,4)	64 [43; 78]	0,52 [0,32; 0,88] 0,0124
Appetitverlust	34/65 (52,3)	106 [64; 232]	31/66 (47,0)	69 [43; 113]	0,64 [0,38; 1,08] 0,0937
Obstipation	34/65 (52,3)	123 [64; 176]	28/66 (42,4)	78 [50; NE]	0,86 [0,50; 1,46] 0,5677
Diarrhoe	21/65 (32,3)	378 [127; NE]	13/66 (19,7)	330 [NE; NE]	1,14 [0,55; 2,34] 0,7252

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimable (nicht berechenbar)

1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Erhöhung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.

2 Die Hazard Ratio mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.

(Eisai 2016), Post-hoc Analyse EribulinSTS_QoL_Tables_tte-FAS-ADI_deutsch_v2.docx , S. 5

In der Population der Patienten mit Liposarkom wies Eribulin für die Symptome „Schmerz“, „Atemnot“, „Appetitverlust“ und „Obstipation“ numerische Vorteile mit HRs unterhalb der Eins, für das Symptom „Insomnie“ einen Vorteil im Sinne einer statistisch signifikanten Risikoreduktion hinsichtlich der Verschlechterung des Symptoms ab Baseline (HR=0,52, 95 %-KI [0,32; 0,88], p=0,0124) auf. In keinem Symptom zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin.

Sensitivitätsanalysen

In der Population der Patienten mit Liposarkom wurden zusätzlich zu der oben dargestellten Hauptanalyse in der ersten und zweiten Sensitivitätsanalyse die mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 bzw. Zyklus 10 berechnet. In der dritten Sensitivitätsanalyse wurden alle verfügbaren Daten bei der Berechnung berücksichtigt. Ziel dieser Sensitivitätsanalysen ist die Prüfung der Konsistenz des Behandlungseffekts mit Eribulin auf die Morbidität im Vergleich zu Dacarbazin für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Fatigue, abs. Veränderung	64	31,1 (25,4)	8,92 (1,49)	59	31,6 (25,5)	6,27 (2,20)	2,64 [−2,25; 7,54] 0,2891	0,19 [-0,16; 0,54]
Übelkeit und Erbrechen, abs. Veränderung	64	7,8 (17,3)	2,26 (0,96)	59	9,0 (17,9)	1,81 (1,44)	0,44 [−2,83; 3,72] 0,7895	0,05 [-0,31; 0,40]
Schmerz, abs. Veränderung	64	25,5 (29,2)	−3,77 (1,35)	59	33,9 (27,0)	0,88 (1,96)	−4,66 [−8,96; −0,36] 0,0339	-0,38 [-0,74; -0,02]
Atemnot, abs. Veränderung	64	15,1 (19,6)	1,55 (1,47)	59	18,6 (28,5)	2,68 (2,19)	−1,13 [−6,10; 3,84] 0,6544	-0,08 [-0,43; 0,27]
Insomnie, abs. Veränderung	63	23,3 (30,3)	−3,24 (1,76)	58	24,1 (29,1)	4,68 (2,64)	−7,92 [−13,90; −1,93] 0,0097	-0,47 [-0,83; -0,11]

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Appetitverlust, abs. Veränderung	64	15,6 (25,9)	3,92 (1,52)	59	16,4 (26,5)	5,91 (2,27)	−1,99 [−7,13; 3,15] 0,4468	-0,14 [-0,49; 0,22]
Obstipation, abs. Veränderung	64	20,3 (31,2)	3,99 (1,70)	59	14,7 (23,4)	−3,70 (2,55)	7,70 [1,92; 13,47] 0,0091	0,47 [0,11; 0,83]
Diarrhoe, abs. Veränderung	64	10,9 (22,3)	−0,06 (1,20)	59	13,0 (24,0)	−1,58 (1,8)	1,52 [−2,54; 5,58] 0,4626	0,13 [-0,22; 0,49]

abs.: absolute; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 9 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 4.2, S. 8

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Fatigue, abs. Veränderung	64	31,1 (25,4)	8,80 (1,40)	59	31,6 (25,5)	6,68 (2,18)	2,11 [−2,78; 7,01] 0,3960	0,15 [-0,2; 0,51]
Übelkeit und Erbrechen, abs. Veränderung	64	7,8 (17,3)	2,31 (0,92)	59	9,0 (17,9)	1,72 (1,43)	0,59 [−2,62; 3,80] 0,7183	0,06 [-0,29; 0,42]
Schmerz, abs. Veränderung	64	25,5 (29,2)	−3,72 (1,27)	59	33,9 (27,0)	0,77 (1,94)	−4,49 [−8,75; −0,24] 0,0385	-0,37 [-0,73; -0,02]
Atemnot, abs. Veränderung	64	15,1 (19,6)	1,52 (1,42)	59	18,6 (28,5)	1,87 (2,20)	−0,35 [−5,30; 4,59] 0,8889	-0,03 [-0,38; 0,33]
Insomnie, abs. Veränderung	63	23,3 (30,3)	−3,70 (1,72)	58	24,1 (29,1)	4,53 (2,68)	−8,23 [−14,24; −2,23] 0,0074	-0,49 [-0,85; -0,13]
Appetitverlust, abs. Veränderung	64	15,6 (25,9)	3,82 (1,45)	59	16,4 (26,5)	6,28 (2,27)	−2,47 [−7,54; 2,60] 0,3396	-0,17 [-0,53; 0,18]
Obstipation, abs. Veränderung	64	20,3 (31,2)	4,11 (1,67)	59	14,7 (23,4)	−3,44 (2,61)	7,56 [1,71; 13,40] 0,0114	0,46 [0,10; 0,81]

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Diarrhoe, abs. Veränderung	64	10,9 (22,3)	0,02 (1,17)	59	13,0 (24,0)	−1,78 (1,82)	1,80 [−2,26; 5,86] 0,3843	0,16 [-0,20; 0,51]

abs.: absolute; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 10 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.1.2, S. 76

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Fatigue, abs. Veränderung	64	31,1 (25,4)	7,63 (1,26)	59	31,6 (25,5)	7,99 (2,42)	−0,37 [−5,57; 4,84] 0,8900	-0,02 [-0,38; 0,33]
Übelkeit und Erbrechen, abs. Veränderung	64	7,8 (17,3)	2,27 (0,73)	59	9,0 (17,9)	2,59 (1,41)	−0,32 [−3,36; 2,72] 0,8356	-0,04 [-0,39; 0,32]
Schmerz, abs. Veränderung	64	25,5 (29,2)	−1,52 (1,08)	59	33,9 (27,0)	−3,24 (2,12)	1,72 [−2,86; 6,30] 0,4610	0,13 [-0,22; 0,49]

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Atemnot, abs. Veränderung	64	15,1 (19,6)	0,82 (1,19)	59	18,6 (28,5)	−0,78 (2,31)	1,60 [−3,39; 6,60] 0,5283	0,11 [-0,24; 0,47]
Insomnie, abs. Veränderung	63	23,3 (30,3)	−4,24 (1,46)	58	24,1 (29,1)	3,50 (2,81)	−7,74 [−13,78; −1,70] 0,0121	-0,46 [-0,82; -0,09]
Appetitverlust, abs. Veränderung	64	15,6 (25,9)	2,71 (1,24)	59	16,4 (26,5)	13,62 (2,39)	−10,92 [−16,07; −5,77] <,0001	-0,75 [-1,11; -0,38]
Obstipation, abs. Veränderung	64	20,3 (31,2)	3,66 (1,47)	59	14,7 (23,4)	0,93 (2,91)	2,73 [−3,56; 9,02] 0,3946	0,15 [-0,20; 0,51]
Diarrhoe, abs. Veränderung	64	10,9 (22,3)	−0,95 (0,96)	59	13,0 (24,0)	−0,68 (1,86)	−0,28 [−4,27; 3,72] 0,8910	-0,02 [-0,38; 0,33]

abs.: absolute; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM basierend auf allen verfügbaren Daten unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.2.2, S. 79

In den Sensitivitätsanalysen zeigten eine hohe Konsistenz der Ergebnisse der Hauptanalysen und bestätigten deren Robustheit. In allen drei Sensitivitätsanalysen finden sich - wie in der Hauptanalyse (Tabelle 4-24) - signifikante Vorteile im Symptom „Insomnie" für Eribulin.

Für das Symptom „Obstipation" zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Eribulin in den Sensitivitätsanalysen 1 und 2, wobei die Relevanzschwelle nicht erreicht wurde. In der Zeit bis

zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigte sich dagegen ein numerischer Vorteil (HR=0,86; 95 %-KI [0,50; 1,46]; p=0,5677). Insgesamt läßt sich daher kein Nachteil für Eribulin aus diesem Symptom ableiten.

Für das Symptom „Appetitverlust“ zeigten sich in den Sensitivitätsanalysen 1 und 2 ein numerischer und in der Sensitivitätsanalyse 3 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Eribulin. Diese Ergebnisse bestätigen die numerischen Vorteile, die in der Hauptanalyse beobachtet wurden. Die 95 %-KIs der SMD in der Sensitivitätsanalyse liegen dabei vollständig außerhalb des hier zugrunde gelegten Bereichs der Irrelevanz von −0,2 bis 0,2 (LS-MWD=−10,92, 95 %-KI [-16,07; −5,77], p< 0,0001; SMD mittels Hedges’g 95 %-KI [−1,11; −0,38]) (vgl. Tabelle 4-27).

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

Tabelle 4-28: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation

Zyklus[1]	N[2]	Fatigue, n (%)	Übelkeit und Erbrechen, n (%)	Schmerz, n (%)	Atemnot, n (%)	Insomnie, n (%)	Appetitverlust, n (%)	Obstipation, n (%)	Diarrhoe, n (%)
1	452	436 (96,5)	439 (97,1)	435 (96,2)	439 (97,1)	440 (97,3)	440 (97,3)	440 (97,3)	439 (97,1)
2	449	371 (82,6)	371 (82,6)	371 (82,6)	369 (82,2)	369 (82,2)	371 (82,6)	370 (82,4)	369 (82,2)
3	441	225 (51,0)	225 (51,0)	225 (51,0)	225 (51,0)	223 (50,6)	225 (51,0)	225 (51,0)	224 (50,8)
4	426	198 (46,5)	198 (46,5)	198 (46,5)	198 (46,5)	197 (46,2)	197 (46,2)	198 (46,5)	195 (45,8)
5	404	131 (32,4)	131 (32,4)	131 (32,4)	130 (32,2)	131 (32,4)	131 (32,4)	129 (31,9)	129 (31,9)
6	381	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)	114 (29,9)	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)
7	364	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)
8	356	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	59 (16,6)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)
9	343	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	57 (16,6)
10	333	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)
11	320	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)

Zyklus[1]	N[2]	Fatigue, n (%)	Übelkeit und Erbrechen, n (%)	Schmerz, n (%)	Atemnot, n (%)	Insomnie, n (%)	Appetitverlust, n (%)	Obstipation, n (%)	Diarrhoe, n (%)
12	307	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)
13	295	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	34 (11,5)	35 (11,9)	35 (11,9)
14	284	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)
15	271	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)
16	260	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)
17	251	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)
18	239	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)
19	231	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)
20	220	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)
21	208	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)
22	203	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)
23	192	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)
24	185	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)
25	180	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)
26	176	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)
27	168	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)
28	162	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)
29	154	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)
30	149	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)
31	142	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)
32	134	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
33	133	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)

n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den Fragebogen im entsprechenden Zyklus ausgefüllt haben;
N: Anzahl der ausgewerteten Patienten
1 Im Protokoll wurden 34 Zyklen definiert. Da keine Daten nach Zyklus 33 vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 33 dargestellt.
2 Die ausgewerteten Patienten umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der Dokumentation noch lebten.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS Version 2, Tabelle 3.2, S. 5

Die Rücklaufquoten zum Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens war von Zyklus 1 bis 33 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Symptomen eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 14 reduzierten sich die Rücklaufquoten bei allen Symptomen auf weniger als 10 %.

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Responder Analyse für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[2] [95 %-KI] p-Wert[2]
	Ereignisse[1]/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	
Fatigue	148/207 (71,5)	43 [29; 43]	132/204 (64,7)	50 [43; 64]	1,31 [1,03; 1,67] 0,0292
Übelkeit und Erbrechen	83/208 (39,9)	169 [140; 286]	84/206 (40,8)	148 [78; 420]	0,83 [0,60; 1,14] 0,2458
Schmerz	117/208 (56,2)	71 [64; 93]	106/203 (52,2)	82 [64; 100]	1,11 [0,84; 1,46] 0,4588
Atemnot	80/207 (38,6)	140 [100; 309]	81/206 (39,3)	127 [93; 191]	0,85 [0,62; 1,17] 0,3242
Insomnie	95/207 (45,9)	127 [85; 181]	93/205 (45,4)	94 [77; 142]	0,84 [0,63; 1,14] 0,2622
Appetitverlust	92/209 (44,0)	135 [86; 232]	85/206 (41,3)	113 [78; 175]	0,87 [0,64; 1,19] 0,3910
Obstipation	94/208 (45,2)	123 [85; 232]	96/206 (46,6)	86 [64; 121]	0,81 [0,61; 1,09] 0,1715
Diarrhoe	58/209 (27,8)	378 [177; NE]	50/205 (24,4)	218 [176; NE]	1,09 [0,74; 1,62] 0,6499

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimable (nicht berechenbar)
1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Erhöhung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.
2 Die Hazard Ratio mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.
(Eisai 2016), Post-hoc Analyse EribulinSTS_QoL_Tables_tte-FAS_deutsch_v2, 3.2, S. 5

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin zur Verfügung steht.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität auf den deutschen Versorgungskontext, die auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen basieren, wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3.2 EQ-5D

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D

Studie	Operationalisierung
309	**EQ-5D:** Der EQ-5D Fragebogen besteht aus fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, Schmerz/Beschwerden, gewöhnliche Aktivitäten und Angst/Depressionen. Die Dimensionen sind nach der Likert-Skala, mit den Antwortmöglichkeiten 1 bis 3 skaliert (1=keine Probleme; 2=wenige Probleme; 3=extreme Probleme). Daraus wird der EQ-5D Index Score gebildet. Der Health Utility Index (HUI) basiert auf den Ergebnissen der fünf Gesundheitsbereiche und ist skaliert zwischen -1 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 1 (denkbar bester Gesundheitszustand). Null repräsentiert Tod. Des Weiteren ist eine visuelle, analoge EQ-VAS in die Skala eingeschlossen, um den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) zu bewerten. Der EQ-5D Fragebogen war ebenfalls vollständig und ausschließlich ohne Hilfe durch z. B. Freunde, Familie oder Krankenhauspersonal auszufüllen. Einzige Ausnahme bildeten solche Fälle, in denen der Patient selbst nicht lesen konnte. Die Analysen bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) der ITT-Population (FAS) ein, die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen und einen Ausgangswert und mindestens einen Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt aufwiesen. In der ergänzenden Analyse der gesamten Studienpopulation wurden alle randomisierten Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt eingeschlossen. Für den Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EQ-5D Fragebogens wurden zuerst die Rücklaufquoten berechnet. Im Anschluss wurden die Hauptanalyse (Responder Analyse) und zwei Sensitivitätsanalysen für die Population der Patienten mit Liposarkom durchgeführt. Ergänzend wurde die Hauptanalyse für die gesamte Studienpopulation durchgeführt: • Rücklaufquoten: Anteil an Patienten, für die Daten zu Baseline und mindestens einem Nachbeobachtungszeitpunkt vorlagen, bezogen auf alle Patienten in der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren. Die Rücklaufquote wurde für jede Dimension einzeln berechnet. • Hauptanalyse: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und wurde nach Tumor-Histologie, geografischer Region sowie Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS

	stratifiziert für die Analyse der gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. • Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 bzw. basierend auf allen verfügbaren Daten mittels MMRM. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.
EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; EQ-VAS: EQ-Visual Analogue Scale; FAS: Full Analysis Set; HUI: Health Utility Index; ITT: Intention–to-treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzindervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen;; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome; z. B.: zum Beispiel	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309: Analysen der EQ-5D	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen entsprechend der in Nutzendossiers gemäß § 35a SGB V üblichen Form durchgeführt wurden. Die Analysen des EQ-5D Fragebogens erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Patienten mit Liposarkom gemäß IVRS (relevante Population nach deutscher Fachinformation) aufgenommen wurden, für die der

Baseline-Wert und mindestens ein Wert im Nachbeobachtungszeitraum über alle Zyklen mit vorhandenen Daten berichtet worden war.

Für die Hauptanalysen des EQ-5D wurde die Methodik der MMRM-Analyse angewandt, die den mittleren Behandlungseffekt der Änderung zu Baseline über die Zeit berechnet und bei der der Faktor Erhebungszeitpunkt als Zufallseffekt in das Modell eingeht. Fehlende Werte wurden hierüber adäquat extrapoliert. Die Anzahl eingeschlossener Patienten lag dabei für den EQ-5D Fragebogen oberhalb von 70 % und ermöglicht damit eine Bewertung dieses Endpunktes.

Es lagen keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Studienarmen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für diese Operationalisierung des Endpunkts Morbidität aufgrund des Anteils der in den Analysen des EQ-5D Fragebogens berücksichtigten Patienten von > 70 % jedoch < 95 % als hoch einzustufen (siehe Tabelle 4-23, Tabelle 4-28, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zur Morbidität in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom mit der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-32: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Zyklus[1]	N[2]	Beweglichkeit/ Mobilität, n (%)	Selbstversorgung, n (%)	Allgemeine Tätigkeiten, n (%)	Schmerzen, körperliche Beschwerden, n (%)	Angst/ Niedergeschlagenheit, n (%)	EQ-5D Index Score, n (%)	EQ-VAS, n (%)
1	143	138 (96,5)	138 (96,5)	138 (96,5)	137 (95,8)	138 (96,5)	137 (95,8)	138 (96,5)
2	141	108 (76,6)	108 (76,6)	108 (76,6)	108 (76,6)	108 (76,6)	109 (77,3)	107 (75,9)
3	138	66 (47,8)	66 (47,8)	66 (47,8)	66 (47,8)	66 (47,8)	66 (47,8)	67 (48,6)
4	133	56 (42,1)	55 (41,4)	56 (42,1)	56 (42,1)	56 (42,1)	56 (42,1)	55 (41,4)
5	130	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)
6	121	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)
7	115	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	28 (24,3)
8	111	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)
9	105	20 (19,0)	20 (19,0)	20 (19,0)	20 (19,0)	20 (19,0)	21 (20,0)	21 (20,0)
10	99	20 (20,2)	20 (20,2)	20 (20,2)	20 (20,2)	20 (20,2)	20 (20,2)	20 (20,2)
11	94	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)
12	91	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)
13	86	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)
14	83	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)
15	80	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)
16	74	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)
17	71	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)
18	68	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)
19	67	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)
20	64	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)
21	60	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)
22	59	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; N : Anzahl der ausgewerteten Patienten; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den Fragebogen im entsprechenden Zyklus ausgefüllt haben; VAS: Visual Analogue Scale

1 Da keine Daten nach Zyklus 22 bei Patienten mit Liposarkom vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 22 dargestellt.

2 Die ausgewerteten Patienten umfassen die Patienten, die zum Zeitpunkt der Dokumentation noch lebten.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 3.3, S. 6

Die Rücklaufquoten zum Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EQ-5D Fragebogens in der Population der Patienten mit Liposarkom waren von Zyklus 1 bis 22 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Dimensionen des EQ-5D Fragebogens eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 16 reduzierten sich die Rücklaufquoten bei allen Dimensionen auf weniger als 10 %.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Beweglichkeit/ Mobilität, abs. Veränderung	60	1,4 (0,6)	0,07 (0,03)	57	1,5 (0,5)	−0,05 (0,05)	0,12 [0,03; 0,22] 0,0139	0,45 [0,09; 0,82]
Selbstversorgung, abs. Veränderung	60	1,2 (0,4)	0,03 (0,02)	57	1,1 (0,3)	0,06 (0,03)	−0,03 [−0,10; 0,05] 0,4792	-0,13 [-0,49; 0,23]
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	0,13 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,04 (0,05)	0,09 [−0,02; 0,20] 0,1013	0,30 [-0,06; 0,67]
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung	60	1,7 (0,7)	−0,11 (0,03)	56	1,8 (0,5)	0,09 (0,05)	−0,20 [−0,31; −0,08] 0,0008	-0,62 [-1,00; -0,25]
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	−0,14 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,01 (0,05)	−0,15 [−0,26; −0,04] 0,0091	-0,48 [-0,85; -0,11]
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung	60	0,7 (0,3)	0,03 (0,01)	56	0,7 (0,2)	0,00 (0,02)	0,02 [−0,02; 0,06] 0,3259	0,18 [-0,18; 0,55]
EQ-VAS, abs. Veränderung	60	69,8 (22,4)	5,07 (1,13)	57	66,5 (17,1)	1,54 (1,72)	3,52 [−0,37; 7,42] 0,0758	0,33 [-0,04; 0,69]

abs.: absolute; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 9 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 4.3, S. 9

In der Population der Patienten mit Liposarkom ergab sich für die Dimension „Schmerzen, körperliche Beschwerden" des EQ-5D Fragebogens ein statistisch signifikanter und klinisch

relevanter Vorteil für Eribulin (LS-MWD=−0,20; 95 %-KI [−0,31; −0,08], p=0,0008; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [−0,98; −0,23]). In den vier anderen Domänen, im Index Score und im EQ-VAS zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EQ-5D Fragebogens wurde die mittlere Score-Änderung sowohl basierend auf den Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 als auch basierend auf allen verfügbaren Daten berechnet. Ziel dieser Sensitivitätsanalysen ist die Prüfung der Konsistenz des Behandlungseffekts mit Eribulin auf die Morbidität im Vergleich zu Dacarbazin für die relevante Population der Patienten gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Beweglichkeit /Mobilität, abs. Veränderung	60	1,4 (0,6)	0,08 (0,03)	57	1,5 (0,5)	−0,05 (0,05)	0,12 [0,02; 0,22] 0,0142	0,45 [0,09; 0,82]
Selbstversorgung, abs. Veränderung	60	1,2 (0,4)	0,02 (0,02)	57	1,1 (0,3)	0,05 (0,03)	−0,03 [−0,10; 0,05] 0,4644	-0,13 [-0,50; 0,23]
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	0,14 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,06 (0,05)	0,08 [−0,03; 0,19] 0,1652	0,26 [-0,11; 0,62]
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung	60	1,7 (0,7)	−0,10 (0,03)	56	1,8 (0,5)	0,11 (0,05)	−0,21 [−0,32; −0,09] 0,0004	-0,66 [-1,03; -0,29]
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	−0,15 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,03 (0,05)	−0,18 [−0,29; −0,07] 0,0018	-0,58 [-0,95; -0,21]
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung	60	0,7 (0,3)	0,03 (0,01)	56	0,7 (0,2)	−0,01 (0,02)	0,04 [−0,01; 0,08] 0,1119	0,29 [-0,07; 0,66]
EQ-VAS, abs. Veränderung	60	69,8 (22,4)	5,00 (1,12)	57	66,5 (17,1)	0,82 (1,79)	4,18 [0,18; 8,18] 0,0404	0,38 [0,01; 0,74]

abs.: absolute; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 10 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.1.3, S. 77

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Beweglichkeit /Mobilität, abs. Veränderung	60	1,4 (0,6)	0,1 (0,03)	57	1,5 (0,5)	−0,15 (0,05)	0,25 [0,15; 0,35] <,0001	0,89 [0,51; 1,27]
Selbstversorgung, abs. Veränderung	60	1,2 (0,4)	−0,01 (0,02)	57	1,1 (0,3)	0,01 (0,03)	−0,02 [−0,09; 0,05] 0,5800	-0,1 [-0,46; 0,26]
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	0,14 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,1 (0,05)	0,04 [−0,08; 0,16] 0,4892	0,13 [-0,24; 0,49]
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung	60	1,7 (0,7)	−0,07 (0,03)	56	1,8 (0,5)	0,09 (0,06)	−0,16 [−0,28; −0,04] 0,0092	-0,48 [-0,85; -0,11]
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung	60	1,5 (0,6)	−0,15 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,07 (0,05)	−0,22 [−0,34; −0,11] 0,0001	-0,72 [-1,09; -0,34]
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung	60	0,7 (0,3)	0,02 (0,01)	56	0,7 (0,2)	0 (0,02)	0,03 [−0,02; 0,07] 0,2444	0,22 [-0,15; 0,58]
EQ-VAS, abs. Veränderung	60	69,8 (22,4)	4,89 (0,92)	57	66,5 (17,1)	0,29 (1,81)	4,59 [0,70; 8,48] 0,0208	0,43 [0,06; 0,79]

abs.: absolute; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; EQ-VAS: EQ-Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM basierend auf allen verfügbaren Daten unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
3 Standardisiert mittels Hedges'g.								
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.2.3, S. 80								

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse basierend auf den Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10 und mit allen verfügbaren Daten sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse in der Subpopulation der Patienten mit Liposarkom (Tabelle 4-30). Es ergab sich wie in der Hauptanalyse für die Dimension „Schmerzen, körperliche Beschwerden" des EQ-5D Fragebogens ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Eribulin (LS-MWD=−0,21; 95 %-KI [−0,32; −0,09], p=0,0004; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [-1,02; -0,27]) für die Daten bis Zyklus 10, der sich mit allen verfügbaren Daten bestätigt, dort allerdings nicht die Relevanzschwelle für die SMD von -0.2 unterschritten hatte (LS-MWD=−0,16; 95 %-KI [−0,28; −0,04], p=0,0092; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [-0,85; -0,11]). Unter Berücksichtigung aller Daten zeigten sich für die Dimension „Beweglichkeit/Mobilität" (LS-MWD=0,25; 95 %-KI [0,15; 0,35], p<0,0001; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [0,44; 1,19]) ein relevanter Nachteil für Eribulin, der den Trend für einen Nachteil in der Hauptanalyse und der ersten Sentisitivätsanalyse bestätigt, dort allerdings die Relevanzschwelle für die SMD von 0,2 nicht überschritten hatte.

Für die Dimension „Angst/Niedergeschlagenheit" (LS-MWD=−0,22; 95 %-KI [−0,34; −0,11], p=0,0001; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [−1,08; −0,33]) des EQ-5D Fragebogens zeigten sich widerum statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Eribulin unter Verwendung aller Zyklen. Dieser Vorteil ist konsistent mit den numerischen Vorteilen in der Hauptanalyse und der ersten Sensitivitätsanalyse, die dort allerdings die Relevanzschwelle für die SMD von -0,2 nicht unterschritten.

Insgesamt zeigte sich damit im EQ-5D ein Trend für Vorteile von Eribulin gegenüber Dacarbazin mit Vorteilen in der Dimension "Schmerzen, körperliche Beschwerden" und "Angst/Niedergeschlagenheit" und Nachteilen in der Dimension "Beweglichkeit/Mobilität". Dieser Trend spiegelt sich wider im EQ-VAS mit numerischen Vorteilen für Eribulin in der Mittelwertdifferenz, die allerdings die Relevanzschwelle der SMD von 0,2 nicht überschritten.

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

Tabelle 4-36: Darstellung der Rücklaufquoten für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

Zyklus[1]	N[2]	Beweglichkeit/ Mobilität, n (%)	Selbstversorgung, n (%)	Allgemeine Tätigkeiten, n (%)	Schmerzen, körperliche Beschwerden, n (%)	Angst/ Niedergeschlagenheit, n (%)	EQ-5D Index Score, n[3] (%)	EQ-VAS , n (%)
1	452	434 (96,0)	434 (96,0)	433 (95,8)	433 (95,8)	434 (96,0)	432 (95,6)	431 (95,4)
2	449	364 (81,1)	363 (80,8)	364 (81,1)	364 (81,1)	364 (81,1)	365 (81,3)	361 (80,4)
3	441	221 (50,1)	222 (50,3)	222 (50,3)	222 (50,3)	222 (50,3)	223 (50,6)	222 (50,3)
4	426	194 (45,5)	192 (45,1)	194 (45,5)	193 (45,3)	193 (45,3)	195 (45,8)	190 (44,6)
5	404	130 (32,2)	131 (32,4)	131 (32,4)	131 (32,4)	131 (32,4)	132 (32,7)	131 (32,4)
6	381	115 (30,2)	115 (30,2)	114 (29,9)	114 (29,9)	115 (30,2)	115 (30,2)	114 (29,9)
7	364	91 (25,0)	91 (25,0)	91 (25,0)	91 (25,0)	90 (24,7)	93 (25,5)	90 (24,7)
8	356	61 (17,1)	61 (17,1)	61 (17,1)	61 (17,1)	61 (17,1)	61 (17,1)	61 (17,1)
9	343	57 (16,6)	57 (16,6)	57 (16,6)	57 (16,6)	57 (16,6)	58 (16,9)	58 (16,9)
10	333	56 (16,8)	56 (16,8)	56 (16,8)	56 (16,8)	56 (16,8)	56 (16,8)	56 (16,8)
11	320	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	42 (13,1)
12	307	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	36 (11,7)
13	295	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)
14	284	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)
15	271	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	22 (8,1)	23 (8,5)	23 (8,5)
16	260	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)
17	251	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	17 (6,8)	16 (6,4)
18	239	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)
19	231	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)
20	220	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)
21	208	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)
22	203	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)
23	192	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)
24	185	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)
25	180	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)
26	176	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)
27	168	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)
28	162	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)
29	154	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)
30	149	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)
31	142	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)
32	134	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
33	133	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den Fragebogen im entsprechenden Zyklus ausgefüllt haben; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; VAS: Visual Analogue Scale

1 Im Protokoll wurden 34 Zyklen definiert. Da keine Daten nach Zyklus 33 vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 33 dargestellt.

2 Die ausgewerteten Patienten umfassen die Patienten, die noch lebten.

Zyklus[1]	N[2]	Beweglichkeit/ Mobilität, n (%)	Selbstversorgung, n (%)	Allgemeine Tätigkeiten, n (%)	Schmerzen, körperliche Beschwerden, n (%)	Angst/ Niedergeschlagenheit, n (%)	EQ-5D Index Score, n[3] (%)	EQ-VAS , n (%)
3 Im Zyklus 1 haben zwei von 434 Patienten jeweils eine der Fragen zu den fünf Dimensionen des EQ-5D nicht beantwortet. Daher wurden die Ergebnisse von 432 Patienten für dieBerechnung des EQ-5D Index Score herangezogen. (Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS Version 1, Tabelle 3.3, S. 6								

Die Rücklaufquoten zum Endpunkt Morbidität gemessen mittels des EQ-5D Fragebogens war von Zyklus 1 bis 33 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Dimensionen eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 14 reduziert sich die Rücklaufquote bei allen Dimensionen auf weniger als 10 %.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamte Studienpopulation

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Beweglichkeit /Mobilität, abs. Veränderung	196	1,3 (0,5)	0,08 (0,02)	187	1,4 (0,5)	0,01 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] 0,0071	0,25 [0,05; 0,45]
Selbstversorgung, abs. Veränderung	196	1,1 (0,4)	0,04 (0,01)	187	1,1 (0,4)	0,02 (0,02)	0,02 [−0,02; 0,05] 0,3333	0,08 [−0,12; 0,29]
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung	195	1,5 (0,6)	0,16 (0,02)	187	1,5 (0,6)	0,07 (0,03)	0,08 [0,02; 0,14] 0,0060	0,24 [0,04; 0,44]
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung	196	1,6 (0,6)	0,01 (0,02)	186	1,7 (0,5)	0,05 (0,03)	−0,04 [−0,10; 0,02] 0,2381	−0,11 [−0,31; 0,09]
Angst/ Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung	196	1,5 (0,5)	−0,08 (0,02)	187	1,6 (0,6)	−0,08 (0,02)	0,00 [−0,06; 0,05] 0,8731	−0,01 [−0,22; 0,19]

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
EQ-VAS abs. Veränderung	194	71,4 (19,9)	0,02 (0,65)	187	69,6 (18,0)	1,13 (0,78)	−1,11 [−2,9; 0,68] 0,2223	−0,11 [−0,31; 0,09]
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung	195	0,7 (0,2)	−0,01 (0,01)	186	0,7 (0,2)	0 (0,01)	−0,01 [−0,03; 0,02] 0,5551	−0,05 [−0,26; 0,15]

abs.: absolute; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren..

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 9 mit Patienten als wiederholte Messungen. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS Version 1, Tabelle 4.3, S. 9

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin zur Verfügung steht.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität auf den deutschen Versorgungskontext, die auf dem EQ-5D Fragebögen basieren, wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
309	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die folgenden Funktionsklassen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen: Globaler Gesundheitsstatus, physisches Funktionsniveau, Rollen Funktionsniveau, emotionales Funktionsniveau, kognitives Funktionsniveau, soziales Funktionsniveau und finanzielle Schwierigkeiten. Die Antworten zum globalen Gesundheitsstatus wurden von 1 (=sehr schlecht) bis 7 (=ausgezeichnet) skaliert. Den Antworten zu den anderen Funktionsklassen wurden Score-Punkte zugeordnet (1=überhaupt nicht, 2=wenig, 3=mäßig, 4=sehr). Für die Analysen wurden die Scores in den Datenraum von 0 bis 100 transformiert und gemäß Manual zu Symptomen zusammengefasst. Die Analysen bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) der ITT-Population (FAS) ein, die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen und einen Ausgangswert und mindestens einen Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt aufwiesen. In der ergänzenden Analyse der gesamten Studienpopulation wurden alle randomisierten Patienten mit einen Ausgangswert und mindestens einen Wert im Nachbeobachtungszeitraum für den jeweiligen Endpunkt eingeschlossen. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zuerst die Rücklaufquoten berechnet. Im Anschluss wurden die Hauptanalyse (Responder Analyse) und drei Sensitivitätsanalysen für die Population der Patienten mit Liposarkom durchgeführt. Ergänzend wurde die Hauptanalyse für die gesamte Studienpopulation durchgeführt: • Rücklaufquoten: Anteil an Patienten, für die Daten zu Baseline und mindestens einem Nachbeobachtungszeitpunkt vorlagen, bezogen auf alle Patienten in der ITT-Population, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch am Leben waren. Die Rücklaufquote wurde für jede Funktionsklasse einzeln berechnet. • Hauptanalyse (Responder Analyse): Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (in Tagen), definiert als Zeitpunkt, zu dem eine Reduzierung der Scores um zehn Punkte ab Baseline beobachtet wurde, unabhängig vom Zyklus. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. • Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 bzw. Zyklus 10. Aufgrund der wenigen Daten nach Zyklus 9 werden beide Zyklen zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse herangezogen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse. • Sensitivitätsanalyse 3: Mittlere Score-Änderung basierend auf allen verfügbaren Daten. Dabei wurden alle Erhebungszeitpunkte mit verfügbaren Daten für das MMRM berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der mittleren Differenzen inklusive 95 %-KI wurden mit einem MMRM ermittelt und mittels Hedges'g standardisiert (SMD). Das MMRM berücksichtigte die Werte zu Baseline jeweils als Ko-Faktor und die Strata wie in der Hauptanalyse.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SMD: Standardisierte Mittwertdifferenz

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309	Niedrig	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde nach Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden. Die Analysen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfolgten auf Basis der ITT-Population, in die alle Patienten mit Liposarkom gemäß IVRS (relevante Population nach deutscher Fachinformation) aufgenommen wurden, für die der Baseline-Wert und mindestens ein Wert im Nachbeobachtungszeitraum über alle Zyklen mit vorhandenen Daten berichtet worden war.

Für die Analysen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell angewandt. Die Anzahl eingeschlossener Patienten lag dabei über 70 % und ermöglichte damit eine Bewertung dieses Endpunkts.

Es lagen keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie nicht erlaubt. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des gewählten Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität auf-

grund des Anteils berücksichtigter Patienten von > 70% aber < 95 % als hoch eingestuft (siehe Tabelle 4-39, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom mit der Hauptanalyse und den Sensitivitätsanalysen dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Hauptanalyse

Tabelle 4-40: Darstellung der Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Zyklus[1]	**N[2]**	**Physisches Funktionsniveau (revidiert), n (%)**	**Rollen Funktionsniveau (revidiert), n (%)**	**Emotionales Funktionsniveau, n (%)**	**Kognitives Funktionsniveau, n (%)**	**Soziales Funktionsniveau, n (%)**	**Finanzielle Schwierigkeiten, n (%)**	**Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), n (%)**
1	143	139 (97,2)	139 (97,2)	139 (97,2)	136 (95,1)	140 (97,9)	140 (97,9)	140 (97,9)
2	141	111 (78,7)	111 (78,7)	111 (78,7)	111 (78,7)	111 (78,7)	110 (78,0)	111 (78,7)
3	138	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)	68 (49,3)
4	133	59 (44,4)	59 (44,4)	58 (43,6)	58 (43,6)	58 (43,6)	58 (43,6)	58 (43,6)
5	130	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)	39 (30,0)
6	121	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)	33 (27,3)
7	115	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)	29 (25,2)
8	111	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)	20 (18,0)
9	105	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)	21 (20,0)
10	99	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)	19 (19,2)
11	94	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)	16 (17,0)
12	91	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)	13 (14,3)
13	86	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)	13 (15,1)
14	83	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)	8 (9,6)
15	80	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)	8 (10,0)
16	74	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)	6 (8,1)
17	71	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)	7 (9,9)
18	68	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)	6 (8,8)
19	67	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)	5 (7,5)
20	64	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)	4 (6,2)
21	60	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)	3 (5,0)

Zyklus[1]	**N[2]**	**Physisches Funktionsniveau (revidiert), n (%)**	**Rollen Funktionsniveau (revidiert), n (%)**	**Emotionales Funktionsniveau, n (%)**	**Kognitives Funktionsniveau, n (%)**	**Soziales Funktionsniveau, n (%)**	**Finanzielle Schwierigkeiten, n (%)**	**Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), n (%)**
22	59	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl; QoL: Quality of Life
1 Da keine Daten nach Zyklus 22 bei Patienten mit Liposarkom vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 22 dargestellt.
2 Die ausgewerteten Patienten umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der Dokumentation noch lebten.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 3.1, S. 4

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen in der Population der Patienten mit Liposarkom waren von Zyklus 1 bis 22 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Symptomen eine Rücklaufquote von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 16 reduzierten sich die Rücklaufquoten bei allen Symptomen auf weniger als 10 %.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Responder Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualitätaus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[2] [95 %-KI] p-Wert[2]
	Ereignisse[1]/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median [95 %-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert)	34/65 (52,3)	113 [64; 197]	36/66 (54,5)	50 [43; 64]	0,62 [0,38; 1,03] 0,0647
Physisches Funktionsniveau (revidiert)	30/65 (46,2)	176 [50; 386]	38/65 (58,5)	50 [43; 69]	0,55 [0,33; 0,91] 0,0193
Rollen Funktionsniveau (revidiert)	38/65 (58,5)	71 [43; 125]	42/66 (63,6)	43 [41; 64]	0,76 [0,48; 1,21] 0,2512
Emotionales Funktionsniveau	24/65 (36,9)	267 [165; NE]	25/65 (38,5)	176 [50; NE]	0,56 [0,30; 1,02] 0,0548
Kognitives Funktionsniveau	36/64 (56,2)	78 [50; 160]	25/63 (39,7)	113 [50; NE]	1,29 [0,76; 2,18] 0,3417
Soziales Funktionsniveau	24/65 (36,9)	244 [106; NE]	37/66 (56,1)	64 [43; 85]	0,35 [0,20; 0,62] 0,0002
Finanzielle Schwierigkeiten	14/65 (21,5)	NE [NE; NE]	9/65 (13,8)	NE [113; NE]	1,16 [0,49; 2,74] 0,7386

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimable (nicht berechenbar)

1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Reduzierung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.

2 Die Hazard Ratio mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 3.1, S. 4

In der Population der Patienten mit Liposarkom zeigte sich für die Funktionsklassen „physisches Funktionsniveau“ (HR=0,55, 95 %-KI [0,33; 0,91], p=0,0193) und „soziales Funktionsniveau“ (HR=0,35, 95 %-KI [0,20; 0,62], p=0,0002) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Eribulin. Für die anderen Funktionsklassen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Sensitivitätsanalysen

In der Population der Patienten mit Liposarkom wurden zusätzlich zu der oben dargestellten Hauptanalyse in der ersten und zweiten Sensitivitätsanalyse die mittlere Score-Änderung unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9 bzw. Zyklus 10 berechnet. In der dritten Sensitivitätsanalyse wurden alle verfügbaren Daten bei der Berechnung berücksichtigt. Ziel dieser Sensitivitätsanalysen ist die Prüfung der Konsistenz des Behandlungseffekts mit Eribulin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Dacarbazin für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigungder Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 9

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), abs. Veränderung	64	66,7 (23,5)	0,84 (0,99)	59	64,3 (19,3)	−0,99 (1,49)	1,83 [−1,56; 5,22] 0,2885	0,19 [-0,16; 0,55]
Physisches Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	75,5 (23,8)	−1,63 (0,96)	58	78,3 (19,9)	−2,82 (1,45)	1,19 [−2,08; 4,46] 0,4745	0,13 [-0,23; 0,48]
Rollen Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	72,7 (29,3)	−8,09 (1,63)	59	74,9 (26,0)	−7,89 (2,44)	−0,20 [−5,71; 5,32] 0,9434	-0,01 [-0,37; 0,34]
Emotionales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	75,4 (21,5)	1,43 (1,15)	58	73,3 (24,7)	2,61 (1,75)	−1,18 [−5,12; 2,76] 0,5564	-0,11 [-0,46; 0,25]
Kognitives Funktionsniveau, abs. Veränderung	63	86,2 (16,5)	−6,17 (1,22)	56	84,5 (21,5)	1,46 (1,88)	−7,63 [−11,9; −3,35] 0,0005	-0,64 [-1,01; -0,27]

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Soziales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	67,4 (31,6)	0,12 (1,44)	59	72,6 (26,0)	−5,71 (2,16)	5,83 [0,94; 10,72] 0,0196	0,42 [0,06; 0,78]
Finanzielle Schwierigkeiten, abs. Veränderung	64	25,0 (33,6)	1,91 (1,37)	58	23,0 (32,6)	−0,33 (2,07)	2,23 [−2,42; 6,89] 0,3458	0,17 [-0,19; 0,53]

abs.: absolute; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 9 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 4.1, S. 7

Tabelle 4-43: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten ab Baseline bis einschließlich Zyklus 10

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), abs. Veränderung	64	66,7 (23,5)	0,88 (0,97)	59	64,3 (19,3)	−1,26 (1,53)	2,14 [−1,3; 5,58] 0,2215	0,22 [-0,14; 0,57]
Physisches Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	75,5 (23,8)	−1,6 (0,96)	58	78,3 (19,9)	−2,92 (1,51)	1,32 [−2,05; 4,68] 0,4421	0,14 [-0,22; 0,49]
Rollen Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	72,7 (29,3)	−7,98 (1,59)	59	74,9 (26,0)	−8,18 (2,48)	0,21 [−5,32; 5,73] 0,9416	0,01 [-0,34; 0,37]
Emotionales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	75,4 (21,5)	1,59 (1,11)	58	73,3 (24,7)	1,85 (1,75)	−0,26 [−4,17; 3,65] 0,8959	-0,02 [-0,38; 0,33]
Kognitives Funktionsniveau, abs. Veränderung	63	86,2 (16,5)	−6,39 (1,2)	56	84,5 (21,5)	0,75 (1,94)	−7,14 [−11,5; −2,77] 0,0014	-0,59 [-0,95; -0,22]
Soziales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	67,4 (31,6)	0,06 (1,41)	59	72,6 (26,0)	−7,08 (2,19)	7,14 [2,24; 12,03] 0,0044	0,51 [0,15; 0,87]
Finanzielle Schwierigkeiten, abs. Veränderung	64	25,0 (33,6)	1,63 (1,34)	58	23,0 (32,6)	−0,31 (2,11)	1,95 [−2,74; 6,64] 0,4148	0,15 [-0,21; 0,50]

abs.: absolute; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert;

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM über die Erhebungszeitpunkte bis einschließlich Zyklus 10 unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.1.1, S. 75

Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom – Sensitivitätsanalyse basierend auf allen verfügbaren Daten

Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin	
	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	N[1]	MW (SD) Baseline	LS-MW (SE) Veränderung zu Baseline[2]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	SMD[3] [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), abs. Veränderung	64	66,7 (23,5)	1,56 (0,82)	59	64,3 (19,3)	−0,95 (1,62)	2,51 [−0,98; 6,01] 0,1583	0,25 [-0,10; 0,61]
Physisches Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	75,5 (23,8)	−0,79 (0,86)	58	78,3 (19,9)	−0,4 (1,66)	−0,39 [−3,96; 3,17] 0,8280	-0,04 [-0,39; 0,32]
Rollen Funktionsniveau (revidiert), abs. Veränderung	64	72,7 (29,3)	−7,69 (1,44)	59	74,9 (26,0)	−6,39 (2,67)	−1,3 [−6,95; 4,35] 0,6514	-0,08 [-0,43; 0,27]
Emotionales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	75,4 (21,5)	1,71 (0,98)	58	73,3 (24,7)	−0,26 (1,88)	1,96 [−2,05; 5,98] 0,3367	0,17 [-0,18; 0,53]
Kognitives Funktionsniveau, abs. Veränderung	63	86,2 (16,5)	−7,33 (1,09)	56	84,5 (21,5)	0,18 (2,18)	−7,51 [−12,22; −2,79] 0,0019	-0,57 [-0,94; -0,20]
Soziales Funktionsniveau, abs. Veränderung	64	67,4 (31,6)	0,68 (1,21)	59	72,6 (26,0)	−10,37 (2,32)	11,05 [6,06; 16,05] <,0001	0,78 [0,41; 1,15]
Finanzielle Schwierigkeiten, abs. Veränderung	64	25,0 (33,6)	0,72 (1,2)	58	23,0 (32,6)	−1,55 (2,33)	2,27 [−2,72; 7,25] 0,3719	0,16 [-0,19; 0,52]

abs.: absolute; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRM basierend auf allen verfügbaren Daten unter Berücksichtigung der Korrelation der wiederholten Messungen innerhalb desselben Patienten. Das Modell enthielt die Baseline-Werte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert.

3 Standardisiert mittels Hedges'g.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS, Liposarcoma Patients Only Version 2, Tabelle 6.2.1, S. 78

In den Sensitivitätsanalysen bestätigten sich die Ergebnisse der Hauptanalyse. Der in der Hauptanalyse gefundene Trend zu einer schlechteren kognitiven Funktion (HR=1,29, 95 %-KI [0,76; 2,18]) bestätigte sich mit signifikanten Nachteilen in den Mittelwertdifferenzen der Sensitivitätsanalysen.

Für die Domänen „physisches Funktionsniveau" (Hauptanalyse HR=0,55, 95 %-KI [0,33; 0,91]) und „soziale Funktion" (Hauptanalyse HR=0,35, 95 %-KI [0,20; 0,62]) bestätigten sich dagegen die signifikanten Vorteile für Eribulin auch in numerischen Vorteilen in den Sensitivitätsanalysen.

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

Tabelle 4-45: Darstellung der Rücklaufquoten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

Zyklus[1]	N[2]	Physisches Funktionsniveau (revidiert), n (%)	Rollen Funktionsniveau (revidiert), n (%)	Emotionales Funktionsniveau, n (%)	Kognitives Funktionsniveau, n (%)	Soziales Funktionsniveau, n (%)	Finanzielle Schwierigkeiten, n (%)	Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), n (%)
1	452	435 (96,2)	437 (96,7)	434 (96,0)	432 (95,6)	438 (96,9)	439 (97,1)	437 (96,7)
2	449	371 (82,6)	370 (82,4)	369 (82,2)	369 (82,2)	369 (82,2)	366 (81,5)	369 (82,2)

Zyklus[1]	N[2]	Physisches Funktionsniveau (revidiert), n (%)	Rollen Funktionsniveau (revidiert), n (%)	Emotionales Funktionsniveau, n (%)	Kognitives Funktionsniveau, n (%)	Soziales Funktionsniveau, n (%)	Finanzielle Schwierigkeiten, n (%)	Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert), n (%)
3	441	225 (51,0)	225 (51,0)	224 (50,8)	224 (50,8)	223 (50,6)	223 (50,6)	224 (50,8)
4	426	198 (46,5)	198 (46,5)	196 (46,0)	196 (46,0)	196 (46,0)	196 (46,0)	196 (46,0)
5	404	131 (32,4)	131 (32,4)	129 (31,9)	129 (31,9)	129 (31,9)	129 (31,9)	128 (31,7)
6	381	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)	115 (30,2)	114 (29,9)	115 (30,2)
7	364	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)	92 (25,3)
8	356	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)	60 (16,9)
9	343	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	58 (16,9)	57 (16,6)
10	333	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)	55 (16,5)
11	320	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)	43 (13,4)
12	307	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)	37 (12,1)
13	295	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)	35 (11,9)
14	284	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)	26 (9,2)
15	271	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)	23 (8,5)
16	260	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)	19 (7,3)
17	251	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)	16 (6,4)
18	239	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)	14 (5,9)
19	231	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)	13 (5,6)
20	220	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)	11 (5,0)
21	208	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)	10 (4,8)
22	203	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)	9 (4,4)
23	192	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)	7 (3,6)
24	185	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)	7 (3,8)
25	180	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)	5 (2,8)
26	176	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)	4 (2,3)
27	168	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)	4 (2,4)
28	162	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)	4 (2,5)
29	154	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)	3 (1,9)
30	149	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,0)
31	142	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)
32	134	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)
33	133	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QoL: Quality of Life; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten, die den Fragebogen im entsprechenden Zyklus ausgefüllt haben

1 Im Protokoll wurden 34 Zyklen definiert. Da keine Daten nach Zyklus 33 vorlagen, wurden die Rücklaufquoten nur bis Zyklus 33 dargestellt.

2 Die ausgewerteten Patienten umfassen Patienten, die zum Zeitpunkt der Dokumentation noch lebten.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen Quality of Life Tables for FAS Version 2, Tabelle 3.1, S. 4

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen waren von Zyklus 1 bis 33 berechenbar. Bis einschließlich Zyklus 2 wurde bei allen Funktionsklassen des EORTC QLQ-

C30 Fragebogens Rücklaufquoten von > 70 % erreicht. Ab Zyklus 14 reduzieren sich die Rücklaufquoten bei allen Funktionsklassen auf weniger als 10 %.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Responder Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[2] [95 %-KI] p-Wert
	Ereignisse[1]/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median [95 %-KI]	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert)	111/208 (53,4)	85 [64; 113]	98/204 (48,0)	85 [64; 113]	1,01 [0,77; 1,34] 0,9195
Physisches Funktionsniveau (revidiert)	100/206 (48,5)	106 [78; 169]	100/204 (49,0)	78 [64; 127]	0,89 [0,67; 1,19] 0,4386
Rollen Funktionsniveau (revidiert)	128/208 (61,5)	55 [43; 71]	124/205 (60,5)	57 [49; 70]	1,09 [0,84; 1,40] 0,5242
Emotionales Funktionsniveau	91/205 (44,4)	134 [84; 260]	71/204 (34,8)	163 [113; 613]	1,22 [0,88; 1,69] 0,2218
Kognitives Funktionsniveau	107/205 (52,2)	78 [64; 92]	88/202 (43,6)	99 [67; 197]	1,17 [0,87; 1,56] 0,2943
Soziales Funktionsniveau	101/209 (48,3)	90 [64; 129]	103/204 (50,5)	86 [64; 127]	0,89 [0,67; 1,19] 0,4356
Finanzielle Schwierigkeiten	49/209 (23,4)	NE [NE; NE]	36/204 (17,6)	NE [295; NE]	1,30 [0,84; 2,01] 0,2360

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimatable (nicht berechenbar)

1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Reduzierung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.

2 Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.

(Eisai 2016), Post-hoc Analyse EribulinSTS_QoL_Tables_tte-FAS_deutsch_v2.docx, 3.1, S. 4

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

auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin zur Verfügung steht.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität auf den deutschen Versorgungskontext, die auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen basieren, wird auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
309	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als UE, das während der Studienbehandlung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis auftrat oder das während der Behandlung wiederkehrte (also bei Vorbehandlung bereits aufgetreten, aber zu Beginn der Studienbehandlung beendet war) oder wenn während der Behandlungsphase im Vergleich zur Vorbehandlungsphase eine Verschlechterung auftrat. UE wurden pro Studienarm nach systemischer Organklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) zusammengefasst. Dabei wurde MedDRA in der Version 17.1 verwendet. UE wurden mit Hilfe des 5-stufigen CTCAE (Grad 1=leichte Beschwerden, Grad 2=moderate Beschwerden; Grad 3=starke, aber nicht lebensbedrohliche Beschwerden; Grad 4=lebensbedrohliche Beschwerden; Grad 5=Tod auf Grund von UE) (Version 4.0) klassifiziert. Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Endpunkte der Verträglichkeit untersucht und dargestellt: • Jegliches UE • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 • Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie • Schwerwiegende UE (SUE), definiert als UE, das o zum Tod führte o lebensbedrohlich war o zur Hospitalisierung oder einer Verlängerung der Hospitalisierung führte o zur bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung führte o eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt war • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse: o Neutropenie o Febrile Neutropenie o Periphere Neuropathie o Alopezie o Thrombozytopenie

○ Leukopenie ○ Anämie Die Analysen der Verträglichkeit bezogen alle randomisierten Patienten ein, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde (Sicherheitsanalyseset). Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden für die Population der Patienten mit Liposarkom zwei Analysen durchgeführt: • Hauptanalyse: Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen), einschließlich UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 von besonderem Interesse, definiert als Datum, an dem der Patient ein Ereignis hatte oder zensiert wurde - Datum der Randomisierung + 1. Die HR mit dem 95 %-KI basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier-Schätzers, welcher für die Kalkulation der oberen und unteren Grenze des KIs herangezogen wurde, angewendet. • Ergänzende Analyse: Inzidenzrate der UE, definiert als Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Zusätzlich werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt. Ergänzend wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Der Zusatznutzen wird aufgrund der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Inzidenz-Effektmaße ausschließlich auf Basis der Time-to-first-Event Analysen mittels HR und 95 %-KI hergeleitet.
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR; Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
309	UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Schwerwiegende UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	UE, die zum Therapieabbruch führten	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Neutropenie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Febrile Neutropenie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Periphere Neuropathie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Alopezie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Thrombozytopenie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Leukopenie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
	Anämie	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde nach Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten war. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle randomisierten Patienten mit Liposarkom aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Behand-

lungsgruppen < 5 % betrug. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des gewählten Endpunkts Verträglichkeit für alle Kategorien außer der Gesamtzahl UE und UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 wird daher als gering eingestuft. Für die Gesamtzahl UE und UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 und das Einzel-UE Neutropenie besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, da hier auch Ereignisse enthalten sind, die als Surrogate einzustufen sind (z. B. Änderungen in Laborparametern mit CTCAE Grad 1 und 2 oder Neutropenien ohne die febrile Neutropenie, siehe Tabelle 4-48, Anhang 4-F).

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse zur Verträglichkeit der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom dargestellt. Vor der Darstellung der Ergebnisse erfolgt zunächst eine Übersicht der Nachbeobachtungszeiten der UE in der Studie 309. Anschließend werden die Ergebnisse der Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) und der Inzidenzrate der UE tabellarisch dargestellt. Ergänzend wird danach die Analyse der Zeit bis zum ersten UE der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Übersicht der Nachbeobachtungszeiten der UE

Tabelle 4-49: Zusammenfassenung Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin	**Dacarbazin**
Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (Tage)[1]		
N[2]	70	70
Mittelwert (Standardabweichung)	151,3 (131,95)	79,7 (68,95)
Median (Minimum; Maximum)	97,5 (15; 478)	51,0 (7; 407)

1 Länge der Nachbeobachtungszeit der UE = Letztes Datum der Auswertung der Sicherheitsanalyse – Datum der ersten Dosierung des Studienpräparats + 1.
2 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabelle T-Ger4_1.3.4.1A, S. 336

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen)

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]
Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	
Patienten mit UE				
70/70	3,5 [2,0; 7,0]	69/72	4,0 [3,0; 7,0]	1,09 [0,77; 1,54]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4				
44/70	49,5 [18,0; 109,0]	37/72	81,0 [31,0; NE]	1,24 [0,79; 1,94]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie				
38/70	103,0 [49,0; 176,0]	34/72	113,0 [44,0; NE]	1,05 [0,65; 1,69]
Patienten mit SUE				
22/70	442,0 [148,0; NE]	22/72	NE [88,0; NE]	0,78 [0,42; 1,46]
Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
5/70	NE [442,0; NE]	4/72	NE [NE; NE]	0,41 [0,09; 1,96]
Patienten mit Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
19/70	NE [NE; NE]	11/72	NE [NE; NE]	1,77 [0,83; 3,78]
Patienten mit febriler Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
1/70	NE [NE; NE]	1/72	NE [NE; NE]	0,84 [0,05; 13,62]
Patienten mit peripherer Neuropathie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
2/70	NE [307,0; NE]	0/72	NE [NE; NE]	419E5 [0,00; NE]
Patienten mit Alopezie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
0/70	NE [NE; NE]	0/72	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Patienten mit Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
0/70	NE [NE; NE]	8/72	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Patienten mit Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
7/70	NE [NE; NE]	2/72	NE [NE; NE]	3,55 [0,73; 17,15]

Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]
Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	
Patienten mit Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
4/70	NE [NE; NE]	8/72	NE [NE; NE]	0,39 [0,12; 1,33]

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimable (nicht berechenbar); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wird berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabelle T-Ger4_1.3.2.1A, S. 56, 57

Es ergab sich bei Patienten mit Liposarkom für keine UE Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Dacarbazin. Bei den einzelnen UE periphere Neuropathie, Alopezie und Thrombozytopenie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war die HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht interpretierbar (vgl. Tabelle 4-50). In den Fällen, in denen das HR darüberhinaus auch nicht berechenbar war, wurde die absolute Risikodifferenz für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und in signifikanten Fällen zusätzlich das relative Risiko zur Ableitung eines Zusatznutzens bestimmt, auch wenn dieses wegen der sehr ungleichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin verzerrt war. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin für das UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4.

Ergänzende Analyse: Inzidenzrate der UE

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

Eribulin Ereignisse/N[1] (%)	Dacarbazin Ereignisse/N[1] (%)	Eribulin vs. Dacarbazin		
		OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]
Patienten mit UE				
70/70 (100,0)	69/72 (95,8)	NE [0,57; NE]	1,04 [0,99; 1,10]	0,04 [−0,00; 0,09]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4				
44/70 (62,9)	37/72 (51,4)	1,60 [0,78; 3,31]	1,22 [0,92; 1,63]	0,11 [−0,05; 0,28]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie				
38/70 (54,3)	34/72 (47,2)	1,33 [0,65; 2,71]	1,15 [0,83; 1,59]	0,07 [−0,09; 0,23]
Patienten mit SUE				
22/70 (31,4)	22/72 (30,6)	1,04 [0,48; 2,26]	1,03 [0,63; 1,68]	0,01 [−0,14; 0,16]

Eribulin Ereignisse/N[1] (%)	Dacarbazin Ereignisse/N[1] (%)	Eribulin vs. Dacarbazin		
		OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]
Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
5/70 (7,1)	4/72 (5,6)	1,31 [0,27; 6,88]	1,29 [0,36; 4,59]	0,02 [−0,06; 0,10]
Patienten mit Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
19/70 (27,1)	11/72 (15,3)	2,07 [0,84; 5,26]	1,78 [0,91; 3,46]	0,12 [−0,02; 0,25]
Patienten mit febriler Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
1/70 (1,4)	1/72 (1,4)	1,03 [0,01; 81,90]	1,03 [0,07; 16,13]	0,00 [−0,04; 0,04]
Patienten mit peripherer Neuropathie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
2/70 (2,9)	0/72	NE [0,30; NE]	NE	0,03 [−0,01; 0,07]
Patienten mit Alopezie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
0/70	0/72	NE	NE	NE
Patienten mit Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
0/70	8/72 (11,1)	<,0001 [<,0001; 0,44]	NE	−0,11 [−0,18; −0,04]
Patienten mit Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
7/70 (10,0)	2/72 (2,8)	3,89 [0,70; 39,37]	3,60 [0,77; 16,74]	0,07 [−0,01; 0,15]
Patienten mit Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
4/70 (5,7)	8 /72 (11,1)	0,48 [0,10; 1,93]	0,51 [0,16; 1,63]	−0,05 [−0,14; 0,04]

ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zu den Subpopulationen, Tabellen T-Ger4_1.3.1.1A und T_Ger4_1.3.1.2A, S. 52, 54

Die Ergebnisse sind konsistent zur Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (vgl. Tabelle 4-50). Es zeigten sich in allen UE-Kategorien keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 4-51). Die Effektmaße OR, RR und RD der UE zum Vergleich der Inzidenzrate zwischen Eribulin und Dacarbazin sind jedoch auch insgesamt sehr eingeschränkt interpretierbar, da die mediane Nachbeobachtungszeit in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich ist (97,5 Tage vs. 51 Tage, vgl. Tabelle 4-49).

Ergänzende Analyse - gesamte Studienpopulation

Ergänzend werden im Folgenden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie 309 dargestellt. Da die gesamte Studienpopulation zu mehr als 20 % Patienten ohne Liposarkom enthält, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

Übersicht der Nachbeobachtungszeiten der UE

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

	Eribulin	Dacarbazin
Länge der Nachbeobachtungszeit der UE (Tage)[1]		
N[2]	224	219
Mittelwert (Standardabweichung)	136,7 (138,10)	108,6 (102,28)
Median (Minimum; Maximum)	90,0 (8; 785)	79,0 (1; 747)
1 Länge der Nachbeobachtungszeit der UE = Letztes Datum der Auswertung der Sicherheitsanalyse – Datum der ersten Dosierung des Studienpräparats + 1. 2 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset. (Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zur Gesamtpopulation, Tabelle T-Ger4_1.3.1.1, S. 172		

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen)

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Analysen zur Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der gesamten Studienpopulation

Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]
Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	
Patienten mit UE				
224/226	4,0 [3,0; 6,0]	218/224	3,0 [2,0; 4,0]	0,96 [0,80; 1,17]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4				
151/226	36,0 [22,0; 50,0]	126/224	59,0 [43,0; 93,0]	1,43 [1,12; 1,82]
Patienten mit UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie, aber inklusive febriler Neutropenie				
121/226	100,0 [65,0; 135,0]	114/224	99,0 [59,0; 149,0]	1,08 [0,83; 1,41]
Patienten mit SUE				
76/226	442,0 [258,0; NE]	71/224	NE [255,0; NE]	1,03 [0,74; 1,43]
Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten				
17/226	NE [442,0; NE]	11/224	NE [NE; NE]	1,01 [0,44; 2,28]

Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]
Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	
Patienten mit Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
80/226	NE [NE; NE]	35/224	439,0 [NE; NE]	2,66 [1,77; 3,98]
Patienten mit febriler Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
2/226	NE [NE; NE]	2/224	NE [NE; NE]	0,90 [0,13; 6,40]
Patienten mit peripherer Neuropathie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
6/226	NE [NE; NE]	1/224	NE [NE; NE]	4,43 [0,51; 38,81]
Patienten mit Alopezie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
1/226	NE [NE; NE]	0/224	NE [NE; NE]	288E5 [0,000; NE]
Patienten mit Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
1/226	NE [NE; NE]	34/224	439,0 [439,0; NE]	0,02 [0,00; 0,18]
Patienten mit Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
23/226	NE [NE; NE]	10/224	NE [NE; NE]	2,34 [1,11; 4,93]
Patienten mit Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4				
16/226	NE [NE; NE]	27/224	NE [NE; NE]	0,55 [0,29; 1,02]

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimable (nicht berechenbar); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier-Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

3 Hazard Ratio wird berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata.

(Eisai 2016), Post-hoc-Analysen zur Gesamtpopulation, Tabelle T_Ger4_1.2.2.1, S. 23, 24

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin herangezogen wurde.

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird auf die vorherigen Angaben im Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Zur Untersuchung der Effektmodifikation wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie 309 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Im Folgenden werden alle Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte für die zugelassene Population der Patienten mit Liposarkom tabellarisch dargestellt. In den Tabellen sind unter anderem die p-Werte des Test auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wiedergegeben. Dabei werden p-Werte kleiner 0,05 als Beleg und p-Werte zwischen 0,05 und 0,2 als Hinweis für Interaktion gewertet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – RCT – Gesamtüberleben (OS)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum OS der Studie 309 in der Population der Patienten mit Liposarkom wiedergegeben.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
OS; Altersgruppe							
< 65	38/55	18,0 [10,5; 22,2]	50/54	8,2 [5,1; 10,1]	0,43 [0,27; 0,68]	0,0002	0,0729
>= 65	14/16	7,7 [3,1; 17,9]	13/18	9,5 [2,8; 13,2]	0,55 [0,22; 1,39]	0,2030	
OS; Geschlecht							
Weiblich	22/33	18,1 [6,8; 27,3]	19/21	7,3 [4,4; 10,0]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0351	0,2058
Männlich	30/38	14,7 [8,0; 18,2]	44/51	9,2 [5,8; 11,5]	0,56 [0,34; 0,93]	0,0220	
OS; Ethnie							
Kaukasier	37/52	16,7 [8,2; 20,1]	44/51	7,7 [5,1; 10,1]	0,56 [0,35; 0,89]	0,0128	0,9598
Nicht-Kaukasier	4/6	18,3 [12,4; NE]	5/7	12,3 [2,6; NE]	0,39 [0,04; 3,59]	0,3889	
Nicht berichtet	11/13	14,8 [5,9; 18,3]	14/14	9,5 [2,7; 13,2]	0,53 [0,23; 1,22]	0,1294	
OS; Ethnische Herkunft							
Hispanisch oder Lateinamerikaner	7/8	18,4 [5,6; 22,2]	5/8	18,7 [1,4; 30,8]	2,15 [0,55; 8,49]	0,2639	0,3306
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	34/50	16,7 [8,0; 23,3]	44/50	8,1 [5,1; 10,6]	0,46 [0,28; 0,75]	0,0015	
Nicht berichtet	11/13	14,8 [5,9; 18,3]	14/14	9,5 [2,7; 13,2]	0,53 [0,23; 1,22]	0,1294	
OS; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS							
2	29/39	18,0 [6,8; 20,1]	34/41	9,5 [6,6; 11,5]	0,60 [0,36; 1,02]	0,0574	0,1654
>2	23/32	14,7 [10,1; 23;3]	29/31	6,3 [3,3; 10,6]	0,42 [0,24; 0,75]	0,0023	

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
OS; Region							
USA und Kanada	16/25	18,2 [6,8; 29,2]	20/25	6,7 [5,1; 13,1]	0,57 [0,29; 1,11]	0,0946	0,5765
Westeuropa, Australien und Israel	28/36	14,8 [7,2; 18,0]	36/37	7,7 [4,4; 10,6]	0,44 [0,26; 0,74]	0,0016	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	8/10	18,4 [3,5; 24,3]	7/10	10,1 [0,8; NE]	0,79 [0,26; 2,38]	0,6692	
OS; ECOG PS zu Baseline							
0	23/35	19,2 [13,6; 29,2]	23/24	10,3 [4,8; 12,6]	0,31 [0,16; 0,60]	0,0003	0,0643
1	27/34	10,1 [5,9; 18,2]	34/42	9,2 [5,1; 10,1]	0,84 [0,49; 1,44]	0,5229	
2	2/2	2,1 [0,7; 3,5]	6/6	2,3 [0,5; 7,3]	1,00 [0,06; 15,99]	1	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin							
Ja	52/70	15,6 [10,2; 18,6]	62/71	8,1 [5,2; 10,1]	0,51 [0,35; 0,76]	0,0006	0,9896
Nein	0/1	NE [NE; NE]	1/1	13,1 [NE;NE]	[NE;NE]	NE	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin							
Ja	18/23	14,7 [8,0; 23,3]	18/22	5,2 [4,0; 9,9]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0074	0,4238
Nein	34/48	16,7 [10,2; 20,1]	45/50	9,5 [6,6; 11,5]	0,56 [0,35; 0,90]	0,0142	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid							
Ja	38/54	18,0 [12,4; 20,5]	45/47	8,4 [5,2; 10,0]	0,37 [0,23; 0,59]	<,0001	0,0033
Nein	14/17	6,8 [4,1; 15,6]	18/25	7,3 [3,3; 24,9]	0,88 [0,40; 1,95]	0,7470	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan							
Ja	16/20	16,3 [6,8; 23,3]	14/18	5,8 [3,3; 9,9]	0,18 [0,05; 0,69]	0,0068	0,5837
Nein	36/51	15,6 [8,2; 18,6]	49/54	9,3 [6,3; 11,0]	0,55 [0,35; 0,87]	0,0092	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin							
Ja	31/45	14,7 [8,2; 18,0]	42/45	7,3 [4,4; 10,1]	0,49 [0,30; 0,81]	0,0043	0,5016
Nein	21/26	18,3 [6,8; 23,3]	21/27	9,5 [5,8; 11,5]	0,583 [0,27; 1,24]	0,1538	

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie							
Ja	3/4	14,2 [3,1; NE]	4/6	23,5 [3,3; 30,8]	0,49 [0,05; 4,95]	0,5408	0,2800
Nein	49/67	15,6 [10,2; 18,3]	59/66	8,1 [5,1; 10,0]	0,47 [0,32; 0,71]	0,0002	
OS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere							
Ja	17/23	15,6 [7,2; 22,2]	26/33	9,5 [4,8; 15,6]	0,71 [0,37, 1,37]	0,3070	0,2050
Nein	35/48	16,7 [8,0; 20,1]	37/39	8,1 [4,4; 10,6]	0,43 [0,26; 0,73]	0,0011	
OS; AJCC Score							
Hoch	27/38	14,8 [6,8; 18,9]	36/39	6,3 [4,2; 9,2]	0,38 [0,21; 0,69]	0,0012	0,1496
Moderat	24/32	17,3 [8,7; 23,3]	26/32	10,0 [7,3; 17,4]	0,55 [0,30; 1,00]	0,0469	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PS: Performance Status; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).

2 Median wird berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.

4 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests in jeder Subgruppenkategorie.

5 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.2.1.2A, S. 14 - 22

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS für die Population der Patienten mit Liposarkom in der Studie 309 zeigte sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „vorherige Anti-Krebs Therapie mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,0033). Dabei sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen gleichgerichtet wie in der Endpunktanalyse der Population der Patienten mit Liposarkom (HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75]; vgl. Tabelle 4-13).

Darüber hinaus zeigten sich Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,0729), „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1654), „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: 0,0643) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,1496).

Bei diesen Merkmalen sind die Effektschätzer in der jeweiligen Subgruppenausprägung ebenfalls gleichgerichtet wie in der Endpunktanalyse der Population der Patienten mit Liposarkom (HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75]; vgl. Tabelle 4-13), außer die Ausprägung „2“ des Merkmals „ECOG PS zu Baseline“ (HR=1,00; 95 %-KI [0,06; 15,99]). Hierbei ist aber der Stichprobenumfang von zwei vs. sechs Patienten zu berücksichtigen, der keine validen Aussagen zu dieser Subgruppe zulässt.

Insgesamt wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Subgruppeneffekt für den Endpunkt OS für die zugelassene Population der Patienten mit Liposarkom identifiziert.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – RCT – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum PFS der Studie 309 in der Population der Patienten mit Liposarkom wiedergegeben.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
PFS; Altersgruppe							
< 65	45/55	3,2 [2,4; 5,0]	47/54	1,7 [1,4; 2,6]	0,48 [0,30; 0,78]	0,0028	0,8193
>= 65	12/16	2,9 [1,4; 6,8]	12/18	1,9 [1,2; 2,8]	0,36 [0,12; 1,06]	0,0559	
PFS; Geschlecht							
Weiblich	27/33	3,2 [1,4; 5,1]	15/21	2,0 [1,4; 4,0]	0,63 [0,30; 1,32]	0,1976	0,6431
Männlich	30/38	2,9 [1,4; 6,8]	44/51	1,4 [1,4; 2,6]	0,51 [0,30; 0,87]	0,0118	
PFS; Ethnie							
Kaukasier	41/52	3,9 [2,6; 5,1]	40/51	2,0 [1,4; 2,8]	0,52 [0,31; 0,88]	0,0156	0,8744
Nicht-Kaukasier	5/6	2,6 [1,3; 12,5]	6/7	1,4 [1,0; 4,6]	1,46 [0,24; 9,13]	0,7172	
Nicht berichtet	11/13	2,6 [1,3; 5,2]	13/14	1,4 [1,0; 2,7]	0,59 [0,24; 1,42]	0,222	
PFS; Ethnische Herkunft							
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8/8	4,6 [1,3; 11,5]	7/8	2,5 [1,4; 2,8]	0,38 [0,09; 1,71]	0,1962	0,8609
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	38/50	2,8 [2,0; 5,1]	39/50	1,7 [1,4; 2,8]	0,57 [0,34; 0,96]	0,0377	
Nicht berichtet	11/13	2,6 [1,3; 5,2]	13/14	1,4 [1,0; 2,7]	0,59 [0,24; 1,42]	0,222	

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
PFS; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS							
2	31/39	2,8 [1,4; 5,2]	34/41	1,7 [1,4; 2,8]	0,55 [0,32; 0,95]	0,0285	0,8018
>2	26/32	3,9 [2,0; 7,8]	25/31	1,9 [1,2; 2,7]	0,48 [0,26; 0,90]	0,0204	
PFS; Region							
USA und Kanada	18/25	4,8 [1,4; 13,1]	19/25	1,4 [1,2; 2,6]	0,26 [0,11; 0,62]	0,0012	0,2449
Westeuropa, Australien und Israel	29/36	2,6 [1,4; 5,0]	31/37	2,0 [1,3; 3,0]	0,72 [0,43; 1,23]	0,2225	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	10/10	3,0 [1,4; 11,5]	9/10	1,7 [0,8; 4,0]	0,47 [0,17; 1,29]	0,1335	
PFS; ECOG PS zu Baseline							
0	25/35	5,0 [2,6; 8,8]	20/24	1,4 [1,2; 3,0]	0,58 [0,30; 1,15]	0,1102	0,5103
1	30/34	3,2 [1,4; 4,8]	34/42	1,8 [1,4; 2,8]	0,55 [0,31; 0,98]	0,0367	
2	2/2	1,8 [0,7; 2,8]	5/6	1,8 [0,3; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin							
Ja	56/70	3,2 [2,6; 5,0]	59/71	1,7 [1,4; 2,6]	0,51 [0,34; 0,77]	0,0012	0,9843
Nein	1/1	1,4 [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	[NE; NE]	NE	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin							
Ja	19/23	4,4 [2,6; 4,8]	18/22	1,4 [1,4; 2,7]	0,22 [0,08; 0,62]	0,002	0,2534
Nein	38/48	2,6 [1,4; 5,2]	41/50	2,0 [1,4; 2,8]	0,68 [0,42; 1,12]	0,1216	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid							
Ja	42/54	4,2 [2,6; 6,8]	41/47	1,7 [1,4; 2,7]	0,51 [0,31; 0,85]	0,0092	0,2865
Nein	15/17	2,6 [1,4; 4,7]	18/25	1,9 [1,2; 2,8]	0,53 [0,23; 1,21]	0,1322	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan							
Ja	16/20	4,7 [2,6; 7,7]	15/18	1,4 [1,2; 2,5]	0,05 [0,01; 0,38]	<,0001	0,1028
Nein	41/51	2,6 [1,4; 5,1]	44/54	2,0 [1,4; 2,7]	0,70 [0,44; 1,12]	0,1307	

	Eribulin		Dacarbazin		HR[3] [95 %-KI]	p-Wert[4]	p-Wert[5] Int.
	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N[1]	Median[2] (Monate) [95 %-KI]			
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin							
Ja	34/45	2,6 [1,4; 5,0]	34/45	1,7 [1,3; 2,4]	0,60 [0,34; 1,06]	0,0734	0,9137
Nein	23/26	3,9 [1,4; 5,2]	25/27	1,9 [1,4; 2,8]	0,45 [0,22; 0,91]	0,0249	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie							
Ja	4/4	7,6 [1,4; 15,3]	4/6	3,4 [1,2; NE]	0,88 [0,08; 10,26]	0,9183	0,5624
Nein	53/67	3,2 [2,4; 4,8]	55/66	1,4 [1,4; 2,1]	0,50 [0,32; 0,76]	0,0011	
PFS; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere							
Ja	18/23	3,2 [1,4; 5,2]	25/33	2,1 [1,4; 3,2]	0,73 [0,35; 1,52]	0,4005	0,3233
Nein	39/48	2,9 [2,6; 6,8]	34/39	1,4 [1,3; 2,4]	0,50 [0,29; 0,85]	0,0081	
PFS; AJCC Score							
Hoch	32/38	3,2 [1,4; 4,8]	33/39	1,4 [1,2; 2,4]	0,57 [0,32; 1,02]	0,0536	0,3486
Moderat	24/32	3,9 [2,6; 7,8]	25/32	2,6 [1,4; 3,0]	0,55 [0,29; 1,06]	0,067	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS).

2 Median wird berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

4 p-Wert wurde berechnet mittels eines zweiseitigen Log-Rank Tests in jeder Subgruppenkategorie.

5 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.2.2.2A, S. 34 – 42

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS für die Population der Patienten mit Liposarkom in der Studie 309 zeigte sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen.

Ein Hinweis (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal ergab sich bei der Betrachtung von „vorherige Anti-Krebs Therapie: Taxan" (p-Wert: 0,1028). Die Effektschätzer in der jeweiligen Subgruppen-

ausprägungen sind gleichgerichtet wie in der Endpunktanalyse für die Population der Patienten mit Liposarkom (HR=0,52; 95 %-KI [0,35; 0,78]; vgl. Tabelle 4-18).

Insgesamt wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Subgruppeneffekt für den Endpunkt PFS für die zugelassene Population der Patienten mit Liposarkom identifiziert.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – RCT – Morbidität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Morbidität der Studie 309 in der Population der Patienten mit Liposarkom wiedergegeben.

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Symptome anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens) für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Fatigue; Geografische Region						
Region 1	15/22 (68,2)	45 [29; 64]	17/25 (68,0)	43 [34; 50]	0,91 [0,44; 1,88] 0,7914	0,6329
Region 2	25/33 (75,8)	43 [22; 50]	24/33 (72,7)	43 [29; 64]	1,19 [0,67; 2,13] 0,5526	
Region 3	7/10 (70,0)	64 [22; 232]	5/8 (62,5)	24 [22; NE]	0,67 [0,18; 2,54] 0,5525	
Übelkeit und Erbrechen; Geografische Region						
Region 1	12/22 (54,5)	93 [29; 286]	11/25 (44,0)	78 [42; NE]	0,72 [0,29; 1,79] 0,4831	0,5683
Region 2	10/33 (30,3)	NE [78; NE]	7/33 (21,2)	218 [113; 218]	1,21 [0,45; 3,29] 0,7053	
Region 3	7/10 (70,0)	64 [22; 421]	2/8 (25,0)	NE [24; NE]	1,74 [0,33; 9,21] 0,5075	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Schmerz; Geografische Region						
Region 1	11/22 (50,0)	106 [43; NE]	15/25 (60,0)	43 [29; NE]	0,47 [0,20; 1,12] 0,083	0,2742
Region 2	18/33 (54,5)	71 [44; 116]	16/33 (48,5)	64 [29; NE]	1,01 [0,50; 2,01] 0,9862	
Region 3	6/10 (60,0)	169 [22; 189]	3/8 (37,5)	64 [22; NE]	0,72 [0,14; 3,74] 0,6914	
Atemnot; Geografische Region						
Region 1	9/22 (40,9)	127 [50; NE]	13/25 (52,0)	50 [34; 94]	0,47 [0,19; 1,16] 0,0943	0,5138
Region 2	15/33 (45,5)	127 [51; NE]	13/33 (39,4)	76 [51; 191]	0,84 [0,39; 1,79] 0,649	
Region 3	4/10 (40,0)	NE [23; NE]	3/8 (37,5)	107 [22; NE]	0,93 [0,20; 4,26] 0,9274	
Insomnie; Geografische Region						
Region 1	11/21 (52,4)	85 [43; NE]	19/25 (76,0)	43 [29; 56]	0,35 [0,15; 0,81] 0,0108	0,3456
Region 2	14/32 (43,8)	165 [70; 239]	13/32 (40,6)	78 [64; 379]	0,69 [0,32; 1,49] 0,3416	
Region 3	6/10 (60,0)	85 [22; NE]	4/8 (50,0)	24 [22; NE]	0,71 [0,18; 2,75] 0,6142	
Appetitverlust; Geografische Region						
Region 1	16/22 (72,7)	64 [43; 106]	12/25 (48,0)	78 [42; NE]	0,84 [0,38; 1,87] 0,6767	0,5646
Region 2	13/33 (39,4)	168 [71; NE]	15/33 (45,5)	69 [36; NE]	0,54 [0,24; 1,21] 0,1294	
Region 3	5/10 (50,0)	421 [29; 421]	4/8 (50,0)	64 [43; 86]	0,46 [0,11; 1,86] 0,2628	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Obstipation; Geografische Region						
Region 1	12/22 (54,5)	86 [30; 426]	11/25 (44,0)	56 [43; NE]	0,76 [0,32; 1,84] 0,5475	0,8472
Region 2	16/33 (48,5)	131 [55; 244]	13/33 (39,4)	78 [64; NE]	0,92 [0,43; 1,94] 0,8196	
Region 3	6/10 (60,0)	46.5 [22; NE]	4/8 (50,0)	86 [22; NE]	0,91 [0,22; 3,75] 0,899	
Diarrhoe; Geografische Region						
Region 1	6/22 (27,3)	NE [50; NE]	6/25 (24,0)	NE [49; NE]	0,59 [0,16; 2,11] 0,4081	0,3779
Region 2	12/33 (36,4)	202 [90; NE]	6/33 (18,2)	330 [NE; NE]	1,63 [0,61; 4,37] 0,3275	
Region 3	3/10 (30,0)	NE [22; NE]	1/8 (12,5)	NE [29; NE]	1,36 [0,12; 15,84] 0,8049	
Fatigue; Tumor-Histologie						
Liposarkom	47/65 (72,3)	43 [29; 50]	46/66 (69,7)	43 [41; 50]	1,02 [0,66; 1,57] 0,9265	NE
Übelkeit und Erbrechen; Tumor-Histologie						
Liposarkom	29/65 (44,6)	165 [78; 421]	20/66 (30,3)	218 [78; 218]	1,01 [0,55; 1,86] 0,9825	NE
Schmerz; Tumor-Histologie						
Liposarkom	35/65 (53,8)	93 [64; 116]	34/66 (51,5)	57 [42; 176]	0,74 [0,45; 1,23] 0,244	NE
Atemnot; Tumor-Histologie						
Liposarkom	28/65 (43,1)	127 [85; NE]	29/66 (43,9)	77 [50; 142]	0,69 [0,40; 1,17] 0,1671	NE
Insomnie; Tumor-Histologie						
Liposarkom	31/63 (49,2)	110 [70; 239]	36/65 (55,4)	64 [43; 78]	0,52 [0,32; 0,88] 0,0124	NE
Appetitverlust; Tumor-Histologie						
Liposarkom	34/65 (52,3)	106 [64; 232]	31/66 (47,0)	69 [43; 113]	0,64 [0,38; 1,08] 0,0937	NE

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Obstipation; Tumor-Histologie						
Liposarkom	34/65 (52,3)	123 [64; 176]	28/66 (42,4)	78 [50; NE]	0,86 [0,50; 1,46] 0,5677	NE
Diarrhoe; Tumor-Histologie						
Liposarkom	21/65 (32,3)	378 [127; NE]	13/66 (19,7)	330 [NE; NE]	1,14 [0,55; 2,34] 0,7252	NE
Fatigue; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	26/34 (76,5)	43 [29; 50]	28/39 (71,8)	43 [41; 50]	1,01 [0,57; 1,76] 0,9817	0,9080
>2	21/31 (67,7)	48 [30; 65]	18/27 (66,7)	43 [26; 76]	1,04 [0,53; 2,04] 0,9073	
Übelkeit und Erbrechen; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	15/34 (44,1)	165 [64; 421]	11/39 (28,2)	NE [65; NE]	0,93 [0,39; 2,23] 0,8744	0,9752
>2	14/31 (45,2)	93 [43; NE]	9/27 (33,3)	113 [78; 218]	1,09 [0,46; 2,58] 0,852	
Schmerz; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	17/34 (50,0)	102 [44; NE]	22/39 (56,4)	50 [34; 65]	0,59 [0,31; 1,14] 0,1108	0,1296
>2	18/31 (58,1)	93 [64; 114]	12/27 (44,4)	64 [29; NE]	1,05 [0,47; 2,37] 0,899	
Atemnot; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	13/34 (38,2)	NE [51; NE]	20/39 (51,3)	64 [42; 191]	0,53 [0,26; 1,07] 0,0734	0,1420
>2	15/31 (48,4)	127 [50; NE]	9/27 (33,3)	77 [51; NE]	1,00 [0,43; 2,35] 0,993	
Insomnie; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	14/32 (43,8)	155 [64; NE]	19/39 (48,7)	64 [42; 142]	0,49 [0,23; 1,03] 0,0555	0,9522
>2	17/31 (54,8)	110 [50; 356]	17/26 (65,4)	64 [42; 78]	0,56 [0,28; 1,14] 0,1049	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Appetitverlust; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	16/34 (47,1)	168 [64; 421]	16/39 (41,0)	69 [64; NE]	0,65 [0,31; 1,36] 0,2474	0,9975
>2	18/31 (58,1)	106 [43; 232]	15/27 (55,6)	50 [29; 113]	0,64 [0,30; 1,33] 0,2249	
Obstipation; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	16/34 (47,1)	176 [51; NE]	16/39 (41,0)	78 [50; NE]	0,78 [0,38; 1,62] 0,5089	0,8438
>2	18/31 (58,1)	85 [43; 244]	12/27 (44,4)	78 [43; NE]	0,95 [0,44; 2,05] 0,8941	
Diarrhoe; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	9/34 (26,5)	378 [155; NE]	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0,94 [0,33; 2,70] 0,9088	0,7977
>2	12/31 (38,7)	135 [50; NE]	6/27 (22,2)	330 [50; 330]	1,35 [0,49; 3,67] 0,5596	
Fatigue; Altersgruppe						
<65	37/51 (72,5)	43 [29; 64]	39/49 (79,6)	43 [29; 50]	0,82 [0,50; 1,34] 0,4215	0,1072
>=65	10/14 (71,4)	43 [22; 92]	7/17 (41,2)	65 [42; 78]	4,21 [0,85; 20,78] 0,0592	
Übelkeit und Erbrechen; Altersgruppe						
<65	28/51 (54,9)	93 [45; 211]	15/49 (30,6)	218 [85; 218]	1,23 [0,62; 2,40] 0,555	0,0707
>=65	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	5/17 (29,4)	NE [42; NE]	0,27 [0,03; 2,67] 0,2317	
Schmerz; Altersgruppe						
<65	30/51 (58,8)	92 [57; 114]	25/49 (51,0)	50 [34; NE]	0,92 [0,52; 1,63] 0,769	0,1752
>=65	5/14 (35,7)	160 [64; NE]	9/17 (52,9)	64 [29; NE]	0,32 [0,06; 1,59] 0,1445	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Atemnot; Altersgruppe						
<65	21/51 (41,2)	127 [64; NE]	24/49 (49,0)	64 [44; 142]	0,63 [0,34; 1,16] 0,1318	0,5345
>=65	7/14 (50,0)	160 [22; NE]	5/17 (29,4)	NE [42; NE]	1,32 [0,34; 5,08] 0,6847	
Insomnie; Altersgruppe						
<65	25/49 (51,0)	110 [64; 239]	29/48 (60,4)	56 [42; 78]	0,49 [0,28; 0,87] 0,0129	0,4795
>=65	6/14 (42,9)	356 [50; 356]	7/17 (41,2)	77 [42; NE]	0,73 [0,19; 2,84] 0,6509	
Appetitverlust; Altersgruppe						
<65	28/51 (54,9)	106 [64; 244]	24/49 (49,0)	69 [43; 176]	0,65 [0,36; 1,17] 0,1488	0,9020
>=65	6/14 (42,9)	168 [29; NE]	7/17 (41,2)	64 [36; NE]	0,92 [0,22; 3,81] 0,9096	
Obstipation; Altersgruppe						
<65	29/51 (56,9)	123 [55; 176]	24/49 (49,0)	64 [44; 113]	0,84 [0,47; 1,49] 0,5402	0,8223
>=65	5/14 (35,7)	NE [46; NE]	4/17 (23,5)	NE [43; NE]	1,08 [0,27; 4,32] 0,9178	
Diarrhoe; Altersgruppe						
<65	17/51 (33,3)	378 [127; NE]	7/49 (14,3)	330 [NE; NE]	1,74 [0,69; 4,36] 0,2309	0,0725
>=65	4/14 (28,6)	NE [50; NE]	6/17 (35,3)	NE [29; NE]	0,69 [0,15; 3,06] 0,6201	
Fatigue; Geschlecht						
Männlich	22/35 (62,9)	43 [29; 65]	31/45 (68,9)	43 [29; 57]	0,82 [0,44; 1,51] 0,5184	0,1548
Weiblich	25/30 (83,3)	43 [29; 50]	15/21 (71,4)	50 [29; 64]	1,49 [0,71; 3,13] 0,2898	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Übelkeit und Erbrechen; Geschlecht						
Männlich	12/35 (34,3)	286 [45; NE]	15/45 (33,3)	113 [65; NE]	0,71 [0,31; 1,61] 0,4084	0,1032
Weiblich	17/30 (56,7)	86 [44; 421]	5/21 (23,8)	218 [NE; NE]	1,87 [0,63; 5,57] 0,2554	
Schmerz; Geschlecht						
Männlich	14/35 (40,0)	116 [71; NE]	27/45 (60,0)	44 [34; 64]	0,30 [0,13; 0,67] 0,0022	0,0010
Weiblich	21/30 (70,0)	71 [29; 102]	7/21 (33,3)	176 [50; NE]	2,10 [0,79; 5,59] 0,1298	
Atemnot; Geschlecht						
Männlich	16/35 (45,7)	88 [43; NE]	21/45 (46,7)	77 [43; 191]	0,82 [0,41; 1,63] 0,567	0,8968
Weiblich	12/30 (40,0)	127 [86; NE]	8/21 (38,1)	76 [50; NE]	0,54 [0,19; 1,53] 0,238	
Insomnie; Geschlecht						
Männlich	18/35 (51,4)	95 [44; 356]	25/44 (56,8)	56 [42; 78]	0,48 [0,24; 0,99] 0,0426	0,7777
Weiblich	13/28 (46,4)	155 [64; NE]	11/21 (52,4)	76 [42; 379]	0,38 [0,14; 1,00] 0,0435	
Appetitverlust; Geschlecht						
Männlich	15/35 (42,9)	168 [43; NE]	21/45 (46,7)	64 [43; 85]	0,54 [0,26; 1,14] 0,0996	0,2795
Weiblich	19/30 (63,3)	86 [50; 106]	10/21 (47,6)	113 [28; NE]	0,86 [0,36; 2,03] 0,7257	
Obstipation; Geschlecht						
Männlich	17/35 (48,6)	244 [46; 426]	23/45 (51,1)	64 [43; 86]	0,61 [0,30; 1,21] 0,1535	0,0430
Weiblich	17/30 (56,7)	123 [64; 176]	5/21 (23,8)	NE [64; NE]	1,87 [0,65; 5,43] 0,2414	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Diarrhoe; Geschlecht						
Männlich	12/35 (34,3)	202 [51; NE]	6/45 (13,3)	NE [NE; NE]	1,67 [0,59; 4,71] 0,3299	0,2823
Weiblich	9/30 (30,0)	378 [116; NE]	7/21 (33,3)	330 [49; 330]	0,75 [0,25; 2,22] 0,5974	
Fatigue; Ethnie						
Kaukasier	33/48 (68,8)	43 [29; 64]	34/47 (72,3)	43 [43; 57]	1,01 [0,61; 1,68] 0,9677	0,4425
Nicht-Kaukasier	4/5 (80,0)	65 [23; 75]	5/7 (71,4)	29 [22; NE]	1,50 [0,14; 16,55] 0,7389	
Nicht berichtet	10/12 (83,3)	35.5 [22; 44]	7/12 (58,3)	42 [22; 65]	1,72 [0,61; 4,84] 0,2961	
Übelkeit und Erbrechen; Ethnie						
Kaukasier	23/48 (47,9)	155 [64; 421]	14/47 (29,8)	218 [85; 218]	1,17 [0,57; 2,43] 0,6678	0,4569
Nicht-Kaukasier	2/5 (40,0)	NE [43; NE]	3/7 (42,9)	NE [23; NE]	0,88 [0,07; 10,26] 0,9183	
Nicht berichtet	4/12 (33,3)	165 [22; NE]	3/12 (25,0)	NE [36; NE]	1,10 [0,22; 5,52] 0,9067	
Schmerz; Ethnie						
Kaukasier	23/48 (47,9)	106 [64; 189]	23/47 (48,9)	57 [41; 176]	0,66 [0,36; 1,24] 0,1946	0,5042
Nicht-Kaukasier	4/5 (80,0)	116 [23; 169]	5/7 (71,4)	44 [22; 64]	2,45 [0,15; 39,72] 0,5151	
Nicht berichtet	8/12 (66,7)	44 [22; 160]	6/12 (50,0)	65 [22; NE]	1,26 [0,42; 3,71] 0,6796	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Atemnot; Ethnie						
Kaukasier	22/48 (45,8)	127 [64; NE]	20/47 (42,6)	94 [50; 142]	0,80 [0,43; 1,49] 0,4764	0,6525
Nicht-Kaukasier	1/5 (20,0)	NE [23; NE]	4/7 (57,1)	44 [22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,2809	
Nicht berichtet	5/12 (41,7)	160 [22; NE]	5/12 (41,7)	121 [22; 191]	0,98 [0,25; 3,87] 0,9818	
Insomnie; Ethnie						
Kaukasier	23/47 (48,9)	95 [63; 356]	28/46 (60,9)	64 [43; 78]	0,53 [0,29; 0,96] 0,033	0,0989
Nicht-Kaukasier	2/5 (40,0)	283.5 [181; 386]	5/7 (71,4)	29 [22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,1475	
Nicht berichtet	6/11 (54,5)	110 [44; NE]	3/12 (25,0)	NE [42; NE]	1,42 [0,35; 5,83] 0,624	
Appetitverlust; Ethnie						
Kaukasier	26/48 (54,2)	106 [64; 232]	22/47 (46,8)	78 [43; 176]	0,63 [0,34; 1,17] 0,1424	0,9252
Nicht-Kaukasier	3/5 (60,0)	244 [23; NE]	3/7 (42,9)	64 [23; 64]	>99,00 [0,00; NE] 0,0833	
Nicht berichtet	5/12 (41,7)	71 [22; NE]	6/12 (50,0)	69 [22; NE]	0,54 [0,15; 1,95] 0,3365	
Obstipation; Ethnie						
Kaukasier	24/48 (50,0)	169 [55; NE]	20/47 (42,6)	86 [56; NE]	0,96 [0,52; 1,78] 0,9086	0,9301
Nicht-Kaukasier	4/5 (80,0)	50 [23; 244]	3/7 (42,9)	50 [43; NE]	1,41 [0,08; 23,57] 0,8084	
Nicht berichtet	6/12 (50,0)	131 [23; 176]	5/12 (41,7)	65 [22; NE]	0,58 [0,15; 2,22] 0,4196	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Diarrhoe; Ethnie						
Kaukasier	16/48 (33,3)	378 [127; NE]	10/47 (21,3)	330 [NE; NE]	1,05 [0,46; 2,41] 0,9084	0,8741
Nicht-Kaukasier	2/5 (40,0)	202 [22; NE]	1/7 (14,3)	NE [49; NE]	NE [NE; NE] NE	
Nicht berichtet	3/12 (25,0)	NE [23; NE]	2/12 (16,7)	NE [26; NE]	1,67 [0,27; 10,21] 0,575	
Fatigue; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	7/8 (87,5)	29.5 [22; 232]	6/7 (85,7)	43 [23; 64]	1,20 [0,32; 4,56] 0,7867	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	30/45 (66,7)	50 [36; 71]	33/47 (70,2)	43 [29; 57]	0,91 [0,53; 1,54] 0,7172	0,6301
Fehlend	10/12 (83,3)	35.5 [22; 44]	7/12 (58,3)	42 [22; 65]	1,72 [0,61; 4,84] 0,2961	
Übelkeit und Erbrechen; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	4/8 (50,0)	211 [22; NE]	2/7 (28,6)	NE [23; NE]	1,25 [0,19; 8,10] 0,8142	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	21/45 (46,7)	155 [64; 421]	15/47 (31,9)	218 [78; 218]	1,01 [0,50; 2,06] 0,975	0,9647
Fehlend	4/12 (33,3)	165 [22; NE]	3/12 (25,0)	NE [36; NE]	1,10 [0,22; 5,52] 0,9067	
Schmerz; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	4/8 (50,0)	189 [22; NE]	3/7 (42,9)	NE [43; NE]	0,76 [0,10; 5,99] 0,7901	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	23/45 (51,1)	92 [64; 116]	25/47 (53,2)	50 [29; 176]	0,67 [0,36; 1,23] 0,1927	0,4684
Fehlend	8/12 (66,7)	44 [22; 160]	6/12 (50,0)	65 [22; NE]	1,26 [0,42; 3,71] 0,6796	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Atemnot; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8 (37,5)	NE [23; NE]	4/7 (57,1)	94 [43; 107]	1,25 [0,19; 8,10] 0,8142	0,8956
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	20/45 (44,4)	127 [64; NE]	20/47 (42,6)	76 [43; NE]	0,70 [0,36; 1,35] 0,2903	
Fehlend	5/12 (41,7)	160 [22; NE]	5/12 (41,7)	121 [22; 191]	0,98 [0,25; 3,87] 0,9818	
Insomnie; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/8 (62,5)	85 [22; NE]	4/7 (57,1)	43 [23; NE]	1,15 [0,25; 5,34] 0,8561	0,2339
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	20/44 (45,5)	181 [64; 386]	29/46 (63,0)	64 [29; 78]	0,41 [0,22; 0,78] 0,005	
Fehlend	6/11 (54,5)	110 [44; NE]	3/12 (25,0)	NE [42; NE]	1,42 [0,35; 5,83] 0,624	
Appetitverlust; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	4/8 (50,0)	135 [29; NE]	3/7 (42,9)	85 [23; NE]	0,77 [0,14; 4,30] 0,7693	0,9386
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	25/45 (55,6)	106 [50; 232]	22/47 (46,8)	64 [43; 176]	0,58 [0,31; 1,09] 0,0856	
Fehlend	5/12 (41,7)	71 [22; NE]	6/12 (50,0)	69 [22; NE]	0,54 [0,15; 1,95] 0,3365	
Obstipation; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	4/8 (50,0)	30 [22; NE]	2/7 (28,6)	NE [28; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,0555	0,5386
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	24/45 (53,3)	86 [55; 244]	21/47 (44,7)	78 [50; NE]	0,76 [0,40; 1,43] 0,3917	
Fehlend	6/12 (50,0)	131 [23; 176]	5/12 (41,7)	65 [22; NE]	0,58 [0,15; 2,22] 0,4196	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Diarrhoe; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8 (37,5)	378 [22; NE]	3/7 (42,9)	NE [22; NE]	0,28 [0,03; 2,84] 0,2551	0,6284
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	15/45 (33,3)	202 [116; NE]	8/47 (17,0)	330 [NE; NE]	1,34 [0,56; 3,24] 0,5115	
Fehlend	3/12 (25,0)	NE [23; NE]	2/12 (16,7)	NE [26; NE]	1,67 [0,27; 10,21] 0,575	
Fatigue; ECOG PS zu Baseline						
0	22/34 (64,7)	43 [29; 86]	15/21 (71,4)	42 [22; 64]	0,76 [0,37; 1,56] 0,4543	0,3196
1	25/30 (83,3)	43 [29; 50]	29/40 (72,5)	43 [41; 57]	1,23 [0,65; 2,30] 0,5248	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	64 [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Übelkeit und Erbrechen; ECOG PS zu Baseline						
0	14/34 (41,2)	286 [86; NE]	5/21 (23,8)	113 [78; NE]	0,84 [0,27; 2,62] 0,7701	0,7140
1	14/30 (46,7)	165 [44; 211]	14/40 (35,0)	218 [43; 218]	1,18 [0,51; 2,71] 0,7047	
2	1/1 (100,0)	64 [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Schmerz; ECOG PS zu Baseline						
0	16/34 (47,1)	106 [71; NE]	11/21 (52,4)	50 [29; NE]	0,65 [0,27; 1,53] 0,3175	0,5489
1	19/30 (63,3)	71 [57; 160]	20/40 (50,0)	57 [41; NE]	1,03 [0,51; 2,08] 0,9242	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	3/5 (60,0)	64 [22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Atemnot; ECOG PS zu Baseline						
0	12/34 (35,3)	309 [64; NE]	10/21 (47,6)	51 [22; NE]	0,36 [0,14; 0,96] 0,033	0,0838
1	15/30 (50,0)	105 [50; 160]	17/40 (42,5)	94 [50; 191]	0,91 [0,44; 1,90] 0,8012	
2	1/1 (100,0)	64 [NE; NE]	2/5 (40,0)	NE [22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Insomnie; ECOG PS zu Baseline						
0	19/32 (59,4)	99 [50; 239]	11/20 (55,0)	64 [22; NE]	0,51 [0,22; 1,15] 0,0993	0,3898
1	11/30 (36,7)	165 [64; NE]	24/40 (60,0)	64 [43; 78]	0,37 [0,17; 0,81] 0,0099	
2	1/1 (100,0)	64 [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Appetitverlust; ECOG PS zu Baseline						
0	16/34 (47,1)	168 [64; 421]	9/21 (42,9)	64 [43; 78]	0,41 [0,15; 1,13] 0,0763	0,5467
1	18/30 (60,0)	65 [43; 106]	21/40 (52,5)	85 [42; 176]	0,82 [0,42; 1,60] 0,5521	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [22; NE]	NE [NE; NE] NE	
Obstipation; ECOG PS zu Baseline						
0	19/34 (55,9)	86 [50; 244]	8/21 (38,1)	78 [44; NE]	1,12 [0,47; 2,66] 0,8041	0,8724
1	15/30 (50,0)	169 [43; 426]	18/40 (45,0)	78 [50; NE]	0,71 [0,33; 1,56] 0,3989	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	43 [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Diarrhoe; ECOG PS zu Baseline						
0	11/34 (32,4)	202 [116; NE]	3/21 (14,3)	NE [50; NE]	1,63 [0,43; 6,14] 0,4649	0,9908
1	10/30 (33,3)	378 [90; NE]	8/40 (20,0)	330 [NE; NE]	1,22 [0,45; 3,34] 0,6981	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	43 [22; NE]	NE [NE; NE] NE	
Fatigue; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	47/64 (73,4)	43 [29; 50]	45/65 (69,2)	43 [41; 50]	1,07 [0,69; 1,64] 0,7734	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	29/64 (45,3)	165 [78; 421]	19/65 (29,2)	218 [85; 218]	1,07 [0,58; 2,00] 0,8197	0,9865
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Schmerz; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	35/64 (54,7)	93 [64; 116]	33/65 (50,8)	57 [42; 176]	0,77 [0,46; 1,28] 0,3134	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	28/64 (43,8)	127 [64; NE]	28/65 (43,1)	77 [50; 142]	0,71 [0,41; 1,22] 0,213	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Insomnie; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	31/62 (50,0)	110 [70; 239]	35/64 (54,7)	64 [43; 78]	0,55 [0,33; 0,92] 0,02	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	33/64 (51,6)	106 [64; 232]	31/65 (47,7)	69 [43; 113]	0,63 [0,37; 1,07] 0,0848	NE
Nein	1/1 (100,0)	43 [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Obstipation; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	33/64 (51,6)	131 [64; 176]	27/65 (41,5)	78 [56; NE]	0,85 [0,50; 1,47] 0,5685	0,9998
Nein	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	21/64 (32,8)	378 [127; NE]	13/65 (20,0)	330 [NE; NE]	1,15 [0,56; 2,37] 0,6986	NE
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Fatigue; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	16/22 (72,7)	48 [29; 64]	14/20 (70,0)	43 [26; 76]	0,81 [0,34; 1,88] 0,6183	0,8183
Nein	31/43 (72,1)	43 [29; 71]	32/46 (69,6)	43 [34; 57]	1,07 [0,64; 1,82] 0,7863	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	9/22 (40,9)	155 [43; NE]	7/20 (35,0)	78 [29; NE]	0,36 [0,09; 1,48] 0,1439	0,5618
Nein	20/43 (46,5)	165 [64; 421]	13/46 (28,3)	218 [85; 218]	1,18 [0,55; 2,52] 0,6774	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Schmerz; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	11/22 (50,0)	93 [64; NE]	11/20 (55,0)	43 [29; NE]	0,48 [0,16; 1,43] 0,1769	0,6682
Nein	24/43 (55,8)	92 [64; 116]	23/46 (50,0)	64 [34; NE]	0,79 [0,43; 1,46] 0,4473	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	11/22 (50,0)	86 [29; NE]	10/20 (50,0)	44 [29; NE]	0,38 [0,11; 1,27] 0,1048	0,7003
Nein	17/43 (39,5)	160 [64; NE]	19/46 (41,3)	94 [64; 191]	0,73 [0,36; 1,48] 0,3866	
Insomnie; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	13/21 (61,9)	95 [42; 356]	15/20 (75,0)	43 [22; 76]	0,35 [0,13; 0,94] 0,0304	0,3612
Nein	18/42 (42,9)	165 [64; NE]	21/45 (46,7)	77 [43; 379]	0,71 [0,37; 1,37] 0,306	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	14/22 (63,6)	50 [43; 92]	9/20 (45,0)	85 [43; NE]	1,14 [0,43; 3,02] 0,7983	0,0733
Nein	20/43 (46,5)	168 [64; 286]	22/46 (47,8)	64 [43; 176]	0,45 [0,22; 0,92] 0,0246	
Obstipation; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	14/22 (63,6)	86 [29; 176]	9/20 (45,0)	50 [43; NE]	0,77 [0,27; 2,19] 0,6215	0,8142
Nein	20/43 (46,5)	131 [64; NE]	19/46 (41,3)	78 [56; NE]	0,95 [0,49; 1,84] 0,8825	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	7/22 (31,8)	NE [50; NE]	4/20 (20,0)	NE [49; NE]	0,97 [0,23; 4,17] 0,9701	0,8333
Nein	14/43 (32,6)	378 [116; NE]	9/46 (19,6)	330 [NE; NE]	1,03 [0,43; 2,48] 0,9415	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Fatigue; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	14/19 (73,7)	48 [29; 64]	10/15 (66,7)	43 [29; 78]	1,05 [0,39; 2,84] 0,9182	0,8565
Nein	33/46 (71,7)	43 [29; 71]	36/51 (70,6)	43 [29; 57]	1,05 [0,64; 1,72] 0,8457	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	7/19 (36,8)	176 [45; NE]	5/15 (33,3)	78 [42; NE]	0,50 [0,11; 2,31] 0,3716	0,6376
Nein	22/46 (47,8)	165 [64; 421]	15/51 (29,4)	218 [85; 218]	1,22 [0,60; 2,48] 0,59	
Schmerz; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	9/19 (47,4)	106 [64; NE]	9/15 (60,0)	43 [29; NE]	0,47 [0,14; 1,61] 0,2211	0,3529
Nein	26/46 (56,5)	92 [64; 116]	25/51 (49,0)	64 [34; NE]	0,84 [0,46; 1,51] 0,5537	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	10/19 (52,6)	86 [23; NE]	8/15 (53,3)	44 [22; NE]	0,22 [0,04; 1,17] 0,0592	0,7276
Nein	18/46 (39,1)	160 [64; NE]	21/51 (41,2)	94 [64; 191]	0,71 [0,36; 1,38] 0,3101	
Insomnie; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	11/18 (61,1)	95 [42; 386]	12/15 (80,0)	42 [22; 43]	0,29 [0,09; 0,96] 0,0349	0,4252
Nein	20/45 (44,4)	110 [64; NE]	24/50 (48,0)	76 [43; 142]	0,66 [0,36; 1,22] 0,1792	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	11/19 (57,9)	71 [43; 106]	5/15 (33,3)	85 [42; NE]	1,47 [0,44; 4,83] 0,5279	0,0604
Nein	23/46 (50,0)	135 [64; 286]	26/51 (51,0)	64 [43; 113]	0,51 [0,27; 0,96] 0,034	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Obstipation; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	12/19 (63,2)	86 [23; 426]	5/15 (33,3)	NE [43; NE]	0,56 [0,12; 2,53] 0,4492	0,5634
Nein	22/46 (47,8)	131 [55; 244]	23/51 (45,1)	78 [56; NE]	0,85 [0,46; 1,55] 0,5887	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	6/19 (31,6)	NE [50; NE]	3/15 (20,0)	NE [43; NE]	0,69 [0,10; 4,71] 0,7007	0,9644
Nein	15/46 (32,6)	378 [116; NE]	10/51 (19,6)	330 [NE; NE]	1,14 [0,49; 2,63] 0,761	
Fatigue; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	27/42 (64,3)	43 [29; 71]	29/41 (70,7)	43 [34; 57]	0,88 [0,51; 1,53] 0,6491	0,3110
Nein	20/23 (87,0)	43 [23; 50]	17/25 (68,0)	43 [29; 64]	0,98 [0,46; 2,05] 0,95	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	19/42 (45,2)	165 [64; 286]	13/41 (31,7)	113 [65; 218]	0,96 [0,44; 2,10] 0,9282	0,7535
Nein	10/23 (43,5)	421 [45; 421]	7/25 (28,0)	NE [78; NE]	1,25 [0,44; 3,59] 0,676	
Schmerz; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	23/42 (54,8)	92 [64; 106]	21/41 (51,2)	64 [34; 176]	0,79 [0,41; 1,54] 0,4913	0,5557
Nein	12/23 (52,2)	160 [29; NE]	13/25 (52,0)	50 [29; NE]	0,75 [0,30; 1,88] 0,5388	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	19/42 (45,2)	127 [64; NE]	16/41 (39,0)	76 [51; 191]	0,88 [0,43; 1,79] 0,7223	0,2864
Nein	9/23 (39,1)	160 [50; NE]	13/25 (52,0)	107 [28; 142]	0,44 [0,17; 1,13] 0,0826	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Insomnie; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	23/42 (54,8)	95 [50; 181]	18/40 (45,0)	76 [56; 379]	0,85 [0,45; 1,62] 0,6268	0,0229
Nein	8/21 (38,1)	356 [64; NE]	18/25 (72,0)	42 [28; 78]	0,16 [0,05; 0,49] 4e-04	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	22/42 (52,4)	106 [43; 244]	20/41 (48,8)	64 [34; 176]	0,46 [0,22; 0,96] 0,0339	0,3872
Nein	12/23 (52,2)	92 [50; 421]	11/25 (44,0)	78 [43; NE]	0,82 [0,33; 2,06] 0,6729	
Obstipation; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	25/42 (59,5)	85 [30; 169]	20/41 (48,8)	64 [43; 113]	0,87 [0,46; 1,63] 0,6638	0,9493
Nein	9/23 (39,1)	176 [55; NE]	8/25 (32,0)	NE [50; NE]	0,53 [0,17; 1,68] 0,2732	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	15/42 (35,7)	202 [116; NE]	6/41 (14,6)	330 [NE; NE]	1,67 [0,62; 4,46] 0,3031	0,2546
Nein	6/23 (26,1)	NE [90; NE]	7/25 (28,0)	NE [49; NE]	0,71 [0,21; 2,32] 0,5662	
Fatigue; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	37/51 (72,5)	43 [29; 64]	34/45 (75,6)	43 [28; 50]	0,87 [0,52; 1,44] 0,579	0,4731
Nein	10/14 (71,4)	50 [29; 64]	12/21 (57,1)	64 [42; 65]	1,17 [0,44; 3,11] 0,754	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	24/51 (47,1)	165 [64; 421]	12/45 (26,7)	218 [85; 218]	1,00 [0,47; 2,13] 0,9936	0,8560
Nein	5/14 (35,7)	NE [24; NE]	8/21 (38,1)	78 [42; NE]	0,98 [0,26; 3,63] 0,9734	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Schmerz; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	27/51 (52,9)	106 [71; 169]	23/45 (51,1)	57 [29; 176]	0,70 [0,38; 1,31] 0,2642	0,3923
Nein	8/14 (57,1)	64 [29; 160]	11/21 (52,4)	64 [41; NE]	1,02 [0,37; 2,79] 0,9755	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	18/51 (35,3)	309 [85; NE]	19/45 (42,2)	76 [50; 191]	0,53 [0,27; 1,04] 0,0615	0,1107
Nein	10/14 (71,4)	86 [22; 127]	10/21 (47,6)	94 [42; 107]	1,08 [0,40; 2,95] 0,8778	
Insomnie; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	28/50 (56,0)	99 [64; 239]	28/44 (63,6)	64 [29; 77]	0,48 [0,27; 0,86] 0,0114	0,5801
Nein	3/13 (23,1)	NE [43; NE]	8/21 (38,1)	78 [43; NE]	1,31 [0,27; 6,45] 0,739	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	26/51 (51,0)	135 [64; 244]	24/45 (53,3)	64 [43; 86]	0,48 [0,26; 0,89] 0,0184	0,1186
Nein	8/14 (57,1)	71 [29; 106]	7/21 (33,3)	78 [42; NE]	1,13 [0,34; 3,79] 0,838	
Obstipation; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	27/51 (52,9)	131 [51; 244]	21/45 (46,7)	78 [43; NE]	0,82 [0,45; 1,50] 0,5272	0,4623
Nein	7/14 (50,0)	86 [23; 176]	7/21 (33,3)	NE [44; NE]	1,11 [0,34; 3,60] 0,8559	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	15/51 (29,4)	378 [135; NE]	7/45 (15,6)	330 [NE; NE]	1,16 [0,44; 3,02] 0,7624	0,6969
Nein	6/14 (42,9)	50 [23; NE]	6/21 (28,6)	NE [43; NE]	1,62 [0,47; 5,62] 0,4405	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Fatigue; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	3/4 (75,0)	43 [29; 64]	5/6 (83,3)	64 [21; 176]	1,14 [0,10; 12,66] 0,9165	0,1899
Nein	44/61 (72,1)	43 [29; 50]	41/60 (68,3)	43 [34; 50]	0,93 [0,59; 1,45] 0,7462	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	176 [29; NE]	4/6 (66,7)	148 [21; 218]	0,00 [0,00; NE] 0,3621	0,5137
Nein	27/61 (44,3)	165 [64; 421]	16/60 (26,7)	NE [85; NE]	1,20 [0,61; 2,35] 0,5944	
Schmerz; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	4/4 (100,0)	67.5 [22; 169]	1/6 (16,7)	176 [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,3173	0,0420
Nein	31/61 (50,8)	93 [64; 160]	33/60 (55,0)	50 [41; 64]	0,58 [0,34; 0,98] 0,0393	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	3/4 (75,0)	29 [23; 85]	5/6 (83,3)	85.5 [22; NE]	0,88 [0,07; 10,26] 0,9183	0,2412
Nein	25/61 (41,0)	160 [86; NE]	24/60 (40,0)	76 [50; 191]	0,63 [0,35; 1,14] 0,1263	
Insomnie; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	1/4 (25,0)	NE [386; NE]	4/6 (66,7)	78 [43; 379]	0,00 [0,00; NE] 0,1823	0,9904
Nein	30/59 (50,8)	99 [64; 181]	32/59 (54,2)	56 [42; 78]	0,47 [0,27; 0,81] 0,0056	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	43 [29; NE]	4/6 (66,7)	78 [21; 176]	2,45 [0,15; 39,72] 0,5151	0,4646
Nein	32/61 (52,5)	106 [64; 232]	27/60 (45,0)	64 [43; 113]	0,59 [0,34; 1,05] 0,0685	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Obstipation; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	4/4 (100,0)	39 [22; 426]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,3173	0,9857
Nein	30/61 (49,2)	131 [64; 176]	28/60 (46,7)	65 [44; 113]	0,64 [0,36; 1,11] 0,1112	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	NE [22; NE]	4/6 (66,7)	176 [21; 330]	0,88 [0,07; 10,26] 0,9183	0,6374
Nein	19/61 (31,1)	378 [127; NE]	9/60 (15,0)	NE [NE; NE]	1,32 [0,58; 3,02] 0,5095	
Fatigue; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	13/19 (68,4)	44 [29; 64]	16/29 (55,2)	50 [42; 76]	2,08 [0,83; 5,20] 0,1087	0,3398
Nein	34/46 (73,9)	43 [29; 64]	30/37 (81,1)	42 [23; 50]	0,82 [0,48; 1,41] 0,4809	
Übelkeit und Erbrechen; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	10/19 (52,6)	44 [24; NE]	10/29 (34,5)	78 [43; NE]	1,61 [0,63; 4,12] 0,3143	0,2751
Nein	19/46 (41,3)	211 [86; NE]	10/37 (27,0)	218 [85; 218]	0,80 [0,34; 1,86] 0,603	
Schmerz; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	14/19 (73,7)	64 [22; 106]	11/29 (37,9)	NE [43; NE]	2,27 [0,96; 5,34] 0,0548	0,0008
Nein	21/46 (45,7)	114 [71; 189]	23/37 (62,2)	43 [26; 64]	0,41 [0,21; 0,80] 0,0069	
Atemnot; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	9/19 (47,4)	88 [50; 160]	13/29 (44,8)	77 [50; 191]	1,03 [0,39; 2,74] 0,9452	0,3994
Nein	19/46 (41,3)	309 [64; NE]	16/37 (43,2)	64 [29; NE]	0,68 [0,34; 1,37] 0,2801	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Insomnie; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	7/19 (36,8)	239 [50; NE]	14/29 (48,3)	76 [43; NE]	0,58 [0,22; 1,58] 0,2862	0,5077
Nein	24/44 (54,5)	110 [64; 356]	22/36 (61,1)	64 [28; 81]	0,44 [0,23; 0,85] 0,0122	
Appetitverlust; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	10/19 (52,6)	50 [43; NE]	12/29 (41,4)	78 [43; NE]	0,89 [0,36; 2,21] 0,7967	0,3376
Nein	24/46 (52,2)	106 [64; 244]	19/37 (51,4)	64 [43; 176]	0,49 [0,25; 0,96] 0,035	
Obstipation; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	10/19 (52,6)	85 [23; 426]	8/29 (27,6)	NE [56; NE]	2,22 [0,75; 6,55] 0,1389	0,0828
Nein	24/46 (52,2)	131 [64; 176]	20/37 (54,1)	64 [43; 86]	0,58 [0,31; 1,10] 0,091	
Diarrhoe; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	9/19 (47,4)	90 [43; NE]	8/29 (27,6)	NE [49; NE]	1,51 [0,56; 4,12] 0,4168	0,8918
Nein	12/46 (26,1)	NE [155; NE]	5/37 (13,5)	330 [NE; NE]	1,16 [0,38; 3,53] 0,791	
Fatigue; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,5056
Hoch	26/35 (74,3)	43 [24; 64]	28/35 (80,0)	42 [23; 50]	0,80 [0,43; 1,48] 0,4679	
Moderat	21/30 (70,0)	43 [29; 75]	18/30 (60,0)	57 [42; 64]	1,34 [0,65; 2,77] 0,4228	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Übelkeit und Erbrechen; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,5006
Hoch	19/35 (54,3)	86 [43; 176]	11/35 (31,4)	218 [43; 218]	1,03 [0,45; 2,36] 0,9515	
Moderat	10/30 (33,3)	286 [64; 421]	9/30 (30,0)	113 [65; NE]	0,73 [0,24; 2,26] 0,5879	
Schmerz; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,3493
Hoch	18/35 (51,4)	102 [64; 169]	19/35 (54,3)	50 [29; 176]	0,59 [0,28; 1,24] 0,1625	
Moderat	17/30 (56,7)	93 [43; 160]	15/30 (50,0)	64 [42; NE]	0,95 [0,44; 2,03] 0,8887	
Atemnot; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,2898
Hoch	13/35 (37,1)	127 [85; NE]	15/35 (42,9)	76 [43; NE]	0,48 [0,21; 1,11] 0,0803	
Moderat	15/30 (50,0)	88 [50; NE]	14/30 (46,7)	94 [34; 191]	1,00 [0,46; 2,18] 0,9997	
Insomnie; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,1634
Hoch	18/34 (52,9)	155 [64; 356]	20/34 (58,8)	43 [28; 77]	0,40 [0,19; 0,84] 0,0124	
Moderat	13/29 (44,8)	99 [50; NE]	15/30 (50,0)	78 [43; 142]	0,82 [0,36; 1,85] 0,63	
Appetitverlust; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,1624

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 %-KI]		
Hoch	20/35 (57,1)	92 [43; 232]	20/35 (57,1)	64 [42; 86]	0,44 [0,22; 0,90] 0,0208	
Moderat	14/30 (46,7)	168 [50; 286]	11/30 (36,7)	NE [64; NE]	0,90 [0,35; 2,35] 0,8323	
Obstipation; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,7928
Hoch	20/35 (57,1)	123 [50; 176]	15/35 (42,9)	86 [43; NE]	0,90 [0,43; 1,91] 0,7889	
Moderat	14/30 (46,7)	176 [46; NE]	13/30 (43,3)	78 [43; NE]	0,91 [0,39; 2,11] 0,8233	
Diarrhoe; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,9515
Hoch	12/35 (34,3)	155 [116; NE]	7/35 (20,0)	330 [50; 330]	1,06 [0,40; 2,83] 0,8989	
Moderat	9/30 (30,0)	378 [90; NE]	6/30 (20,0)	NE [NE; NE]	1,06 [0,34; 3,23] 0,9233	

ECOG PS: ECOG Leistungsstatus; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimable (nicht berechenbar); Region 1: USA und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel; Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien

1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Erhöhung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.

2 Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), EribulinSTS_QoL_Tables_tte-FAS-ADI_deutsch_v2.docx, Tabelle 4.2- QLQ-C30, Morbidity, S. 25 – 46.

Symptom Fatigue

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1072), „Geschlecht“ (p-Wert: 0,1548) und „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,1899).

In keiner Subgruppe fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit entsprachen die Subgruppenanalysen der Gesamtanalyse (HR=1,02; 95 %–KI [0,66; 1,57], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Übelkeit und Erbrechen

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,0707) und „Geschlecht“ (p-Wert: 0,1032).

In keiner Subgruppe fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit entsprachen die Subgruppenanalysen der Gesamtanalyse (HR=1,01; 95 %–KI [0,55; 1,86], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Schmerz

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0010), „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,0420) und „mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,0008). Des Weiteren ergab sich zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1296) und „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1752) ein Hinweis auf Interaktion.

In den Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion zeigten die Subgruppen in keiner Kategorie signifikante Behandlungseffekte.

In den Subgruppen mit einem Beleg für eine Interaktion zeigten sich Vorteile für Eribulin in den Subgruppen „Männer“ (HR=0,30, 95 %–KI [0,13; 0,67]), sowie „ohne vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (HR=0,58, 95 %–KI [0,34; 0,98]) und „ohne vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (HR=0,41, 95 %–KI [0,21; 0,80]). In den jeweiligen anderen Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Damit entsprachen die Subgruppenanalysen der Gesamtanalyse (HR=0,74, 95 %–KI [0,45; 1,23], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Atemnot

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion

ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1420), „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: 0,0838) und „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,1107).

In den Subgruppen nach Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS, ECOG PS „1“ und „2“ und nach vorheriger Behandlung mit Ifosfamid zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Die Ergebnisse entsprachen damit der Gesamtanalyse (HR=0,69, 95 %–KI [0,40; 1,17], vgl. Tabelle 4-24). Für die Subgruppe nach ECOG PS „0“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil (HR=0,36; 95 %–KI [0,14; 0,96]).

Damit entsprachen die Subgruppenanalysen der Gesamtanalyse (HR=0,69, 95 %–KI [0,40; 1,17], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Insomnie

Es ergab sich ein Beleg für die Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „vorherige Behandlung mit Trabectedin“ (p-Wert: 0,0229). Des Weiteren ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Ethnie“ (p-Wert: 0,0989) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,) Hinweise auf Interaktion.

In den Subgruppen „Nicht-Kaukasier“, „ohne Angaben zur Ethnie“, „mit vorheriger Behandlung mit Trabectedin“ und „fehlendem“ oder „moderatem AJCC Score“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In den Subgruppen „Kaukasier“ (HR=0,53; 95 %–KI [0,29; 0,96]), „ohne vorherige Therapie mit Trabectedin“ (HR=0,16; 95 %–KI [0,05; 0,49]) und „hohem AJCC Score“ (HR=0,40; 95 %–KI [0,19; 0,84]) zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Eribulin. In der Gesamtanalyse fand sich ebenfalls ein Vorteil für Eribulin (HR=0,52; 95 %–KI [0,32; 0,88], vgl. Tabelle 4-24). Dabei wurde die Subgruppenanalyse nach Ethnie von den Kaukasiern dominiert, die den Großteil der Population ausmachen. Für die übrigen Subgruppen zeigen sich zudem gleichgerichtete Effekte.

Symptom Appetitverlust

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0733), „mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,1186) und „mit Taxan“ (p-Wert: 0,0604) sowie mit dem „AJCC Score“ (p-Wert: 0,1624).

Statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Eribulin fanden sich in den Subgruppen „ohne vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (HR=0,45; 95 %–KI [0,22; 0,92]), „mit vorheriger Behandlung mit Ifosfamid“ (HR=0,48; 95 %–KI [0,26; 0,89]) und „ohne vorherige Behandlung mit Taxan“ (HR=0,51; 95 %–KI [0,27; 0,96]) sowie einem „hohen AJCC Score“ (HR=0,44; 95 %–KI [0,22; 0,90]). In den übrigen Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtanalyse fand sich ein numerischer Vorteil für Eribulin (HR=0,64; 95 %–KI [0,38; 1,08], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Obstipation

Es ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0430). Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich zwischen der Behandlung und dem Merkmal „vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,0828).

In keiner Subgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=0,86; 95 %–KI [0,50; 1,46], vgl. Tabelle 4-24).

Symptom Diarrhoe

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich zwischen der Behandlung und dem Merkmal „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,0725).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=1,14; 95 %–KI [0,55; 2,34], vgl. Tabelle 4-24).

Zusammenfassung - Morbidität nach EORTC-QLQ-C30

Für die Morbidität nach EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine Hinweise auf systematische Effekte von Subgruppen in mehreren Symptomen. Die in den Subgruppen gefundenen Signale für Effektmodifikationen werden als Zufallsbefunde eingestuft und haben damit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens.

EQ-5D

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (EQ-5D) für die Population der Patienten mit Liposarkom

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	1,5 (0,5)	0,03 (0,05)	23	1,6 (0,5)	0,14 (0,09)	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,2666	-0,34 [-0,95; 0,27]	0,0033
Region 2	31	1,3 (0,5)	0,19 (0,06)	28	1,4 (0,6)	-0,03 (0,07)	0,22 [0,08; 0,36] 0,0021	0,8 [0,27; 1,34]	
Region 3	10	1,6 (0,8)	-0,01 (0,06)	6	1,3 (0,5)	-0,18 (0,1)	0,17 [-0,06; 0,39] 0,1459	0,72 [-0,32; 1,76]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Geografische Region									0,3389
Region 1	19	1,3	-0,06	23	1,1	-0,02	-0,05	-0,16	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
		(0,5)	(0,05)		(0,3)	(0,09)	[-0,23; 0,13] 0,5904	[-0,77; 0,44]	
Region 2	31	1,1 (0,2)	0,02 (0,02)	28	1,1 (0,3)	0 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,1] 0,6887	0,1 [-0,41; 0,61]	
Region 3	10	1,3 (0,7)	0,06 (0,06)	6	1 (0)	0,13 (0,12)	-0,08 [-0,33; 0,18] 0,5478	-0,3 [-1,31; 0,72]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	1,5 (0,6)	0,15 (0,07)	23	1,9 (0,5)	0,13 (0,13)	0,02 [-0,27; 0,32] 0,8831	0,04 [-0,56; 0,65]	
Region 2	31	1,5 (0,5)	0,11 (0,04)	28	1,6 (0,7)	0,03 (0,06)	0,08 [-0,05; 0,22] 0,2337	0,31 [-0,21; 0,82]	0,5389
Region 3	10	1,5 (0,8)	0,17 (0,06)	6	1,2 (0,4)	0,08 (0,11)	0,09 [-0,16; 0,33] 0,4797	0,35 [-0,67; 1,37]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	1,7 (0,8)	-0,03 (0,09)	23	1,9 (0,5)	0,51 (0,13)	-0,53 [-0,77; -0,3] <,0001	-1,39 [-2,07; -0,71]	
Region 2	31	1,6 (0,6)	-0,08 (0,05)	27	1,7 (0,5)	0,1 (0,07)	-0,18 [-0,35; -0,02] 0,0303	-0,57 [-1,09; -0,04]	0,0073
Region 3	10	1,8 (0,6)	-0,1 (0,07)	6	1,7 (0,5)	-0,2 (0,12)	0,1 [-0,17; 0,36] 0,4654	0,36 [-0,66; 1,38]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	1,4 (0,5)	-0,07 (0,05)	23	1,6 (0,6)	0,22 (0,09)	-0,29 [-0,5; -0,08] 0,0067	-0,84 [-1,47; -0,21]	
Region 2	31	1,6 (0,6)	-0,25 (0,05)	28	1,6 (0,7)	-0,1 (0,06)	-0,15 [-0,31; 0,01] 0,0684	-0,47 [-0,99; 0,05]	0,8438
Region 3	10	1,6 (0,7)	-0,13 (0,08)	6	1,3 (0,5)	-0,05 (0,14)	-0,08 [-0,38; 0,22] 0,6015	-0,26 [-1,27; 0,76]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-VAS, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	66,8 (29,8)	10,86 (2,15)	23	66,4 (15,5)	-5,22 (4,46)	16,08 [6,22; 25,94] 0,0016	0,98 [0,34; 1,63]	0,0016
Region 2	31	70,4 (17,7)	-2,44 (1,35)	28	68,2 (17,4)	-1,59 (1,81)	-0,85 [-5,32; 3,62] 0,7082	-0,1 [-0,61; 0,41]	
Region 3	10	73,5 (20,6)	4,03 (2,16)	6	58,3 (21,8)	4,38 (3,73)	-0,34 [-8,54; 7,85] 0,9332	-0,04 [-1,05; 0,97]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Geografische Region									
Region 1	19	0,7 (0,3)	0,01 (0,02)	23	0,7 (0,2)	-0,12 (0,03)	0,13 [0,06; 0,2] 0,0006	1,07 [0,42; 1,72]	0,0796
Region 2	31	0,7 (0,2)	0,04 (0,02)	27	0,7 (0,2)	0,03 (0,03)	0,01 [-0,06; 0,08] 0,6918	0,1 [-0,41; 0,62]	
Region 3	10	0,6 (0,5)	0,02 (0,03)	6	0,8 (0,1)	0,05 (0,05)	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,5200	-0,32 [-1,33; 0,7]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	1,4 (0,6)	0,07 (0,03)	57	1,5 (0,5)	-0,05 (0,05)	0,12 [0,03; 0,22] 0,0139	0,45 [0,09; 0,82]	NE
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	1,2 (0,4)	0,03 (0,02)	57	1,1 (0,3)	0,06 (0,03)	-0,03 [-0,1; 0,05] 0,4792	-0,13 [-0,49; 0,23]	NE
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	1,5 (0,6)	0,13 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,04 (0,05)	0,09 [-0,02; 0,2] 0,1013	0,3 [-0,06; 0,67]	NE
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	1,7 (0,7)	-0,11 (0,03)	56	1,8 (0,5)	0,09 (0,05)	-0,2 [-0,31; -0,08] 0,0008	-0,62 [-1; -0,25]	NE
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	1,5 (0,6)	-0,14 (0,03)	57	1,6 (0,6)	0,01 (0,05)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,0091	-0,48 [-0,85; -0,11]	NE

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-VAS, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	69,8 (22,4)	5,07 (1,13)	57	66,5 (17,1)	1,54 (1,72)	3,52 [-0,37; 7,42] 0,0758	0,33 [-0,04; 0,69]	NE
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Tumor-Histologie									
Liposarkom	60	0,7 (0,3)	0,03 (0,01)	56	0,7 (0,2)	0 (0,02)	0,02 [-0,02; 0,06] 0,3259	0,18 [-0,18; 0,55]	NE
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	1,4 (0,6)	0,09 (0,05)	34	1,4 (0,5)	0,06 (0,06)	0,03 [-0,09; 0,16] 0,5997	0,13 [-0,36; 0,62]	0,1226
>2	30	1,4 (0,5)	0,07 (0,05)	23	1,6 (0,6)	-0,15 (0,07)	0,22 [0,07; 0,37] 0,0036	0,81 [0,24; 1,37]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	1,2 (0,5)	0,01 (0,03)	34	1,1 (0,2)	0,04 (0,04)	-0,02 [-0,13; 0,08] 0,6703	-0,11 [-0,6; 0,39]	0,9348
>2	30	1,2 (0,4)	0,04 (0,03)	23	1,2 (0,4)	0,07 (0,05)	-0,03 [-0,15; 0,08] 0,5912	-0,15 [-0,69; 0,4]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	1,5 (0,6)	0,23 (0,05)	34	1,6 (0,6)	0,12 (0,07)	0,11 [-0,06; 0,27] 0,2080	0,31 [-0,18; 0,81]	0,3303
>2	30	1,5 (0,6)	0,05 (0,04)	23	1,7 (0,7)	-0,01 (0,07)	0,06 [-0,08; 0,2] 0,3669	0,25 [-0,3; 0,79]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	1,7 (0,6)	-0,17 (0,04)	34	1,7 (0,5)	0,12 (0,06)	-0,29 [-0,43; -0,14] 0,0001	-0,98 [-1,5; -0,46]	0,0739
>2	30	1,6 (0,7)	-0,02 (0,05)	22	1,8 (0,5)	0,07 (0,09)	-0,09 [-0,27; 0,09] 0,3466	-0,26 [-0,81; 0,29]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	1,6 (0,6)	-0,24 (0,05)	34	1,6 (0,7)	0,05 (0,06)	-0,29 [-0,44; -0,13] 0,0003	-0,91 [-1,42; -0,39]	0,0039
>2	30	1,5 (0,6)	-0,08 (0,05)	23	1,6 (0,6)	-0,13 (0,07)	0,05 [-0,11; 0,21] 0,5180	0,18 [-0,37; 0,72]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	63,8 (24,4)	6,95 (1,57)	34	66,1 (16,8)	1,92 (2,23)	5,03 [-0,29; 10,35] 0,0637	0,46 [-0,04; 0,96]	0,5382
>2	30	75,8 (18,8)	1,62 (1,94)	23	67 (17,9)	-0,56 (2,91)	2,18 [-3,61; 7,97] 0,4584	0,2 [-0,34; 0,75]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS									
2	30	0,7 (0,3)	0,03 (0,02)	34	0,7 (0,2)	-0,04 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] 0,0128	0,62 [0,12; 1,13]	0,0579
>2	30	0,7 (0,2)	0,02 (0,02)	22	0,7 (0,2)	0,05 (0,03)	-0,02 [-0,09; 0,05] 0,4913	-0,19 [-0,74; 0,36]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	1,4 (0,6)	0,1 (0,03)	44	1,5 (0,5)	-0,05 (0,05)	0,16 [0,05; 0,26] 0,0031	0,62 [0,2; 1,04]	0,0754
>=65	13	1,4 (0,5)	-0,26 (0,1)	13	1,6 (0,5)	0,15 (0,15)	-0,41 [-0,8; -0,01] 0,0440	-0,78 [-1,58; 0,02]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	1,2 (0,4)	0,01 (0,02)	44	1,1 (0,3)	0,02 (0,04)	-0,01 [-0,09; 0,08] 0,8363	-0,04 [-0,45; 0,37]	0,6419
>=65	13	1,1 (0,3)	0,25 (0,07)	13	1,2 (0,4)	0,24 (0,11)	0 [-0,28; 0,29] 0,9723	0,01 [-0,76; 0,78]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	1,5 (0,6)	0,13 (0,04)	44	1,7 (0,6)	0,01 (0,06)	0,12 [0; 0,25] 0,0558	0,4 [-0,02; 0,81]	0,3461
>=65	13	1,4 (0,5)	0,07 (0,1)	13	1,6 (0,5)	0,39 (0,15)	-0,32 [-0,71; 0,07] 0,1035	-0,63 [-1,42; 0,16]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	1,7 (0,7)	-0,05 (0,03)	43	1,8 (0,5)	0,08 (0,05)	-0,13 [-0,25; -0,01] 0,0363	-0,44 [-0,86; -0,02]	0,1593
>=65	13	1,7 (0,6)	-0,41 (0,12)	13	1,7 (0,6)	0,14 (0,18)	-0,55 [-1,01; -0,09] 0,0197	-0,91 [-1,72; -0,1]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	1,6 (0,6)	-0,14 (0,04)	44	1,7 (0,6)	-0,02 (0,06)	-0,13 [-0,26; 0] 0,0579	-0,4 [-0,81; 0,02]	0,2930
>=65	13	1,5 (0,5)	-0,17 (0,08)	13	1,3 (0,6)	0,16 (0,12)	-0,33 [-0,64; -0,02] 0,0346	-0,82 [-1,62; -0,02]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	70,3 (23,1)	2,84 (1,29)	44	65,6 (16,9)	2,71 (1,99)	0,13 [-4,39; 4,65] 0,9536	0,01 [-0,4; 0,42]	0,0005
>=65	13	68 (20,4)	17,1 (2,47)	13	69,2 (18)	-9,89 (3,94)	26,99 [16,84; 37,15] <,0001	2,02 [1,08; 2,97]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Altersgruppe									
<65	47	0,7 (0,3)	0,01 (0,01)	43	0,7 (0,2)	0,01 (0,02)	0 [-0,05; 0,05] 0,8994	0,03 [-0,39; 0,44]	0,1192
>=65	13	0,8 (0,2)	0,11 (0,04)	13	0,7 (0,2)	-0,12 (0,06)	0,23 [0,08; 0,38] 0,0038	1,15 [0,32; 1,98]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	1,3 (0,5)	0,04 (0,04)	38	1,4 (0,5)	0,07 (0,05)	-0,04 [-0,16; 0,08] 0,5272	-0,15 [-0,61; 0,32]	0,0377
Weiblich	26	1,5 (0,6)	0,09 (0,05)	19	1,7 (0,6)	-0,17 (0,09)	0,26 [0,09; 0,44] 0,0038	0,87 [0,25; 1,49]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	1,1 (0,3)	0,04 (0,03)	38	1,1 (0,3)	0,07 (0,04)	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,5700	-0,13 [-0,6; 0,33]	0,8085
Weiblich	26	1,2 (0,5)	0,02 (0,03)	19	1,2 (0,4)	0,06 (0,06)	-0,04 [-0,16; 0,09] 0,5420	-0,18 [-0,77; 0,41]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	1,4 (0,6)	0,09 (0,04)	38	1,5 (0,6)	0,21 (0,05)	-0,12 [-0,26; 0,01] 0,0673	-0,43 [-0,9; 0,04]	0,0019
Weiblich	26	1,7 (0,6)	0,17 (0,05)	19	1,9 (0,6)	-0,07 (0,09)	0,24 [0,06; 0,43] 0,0095	0,78 [0,17; 1,39]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	1,6 (0,7)	-0,28 (0,05)	37	1,7 (0,6)	0,17 (0,06)	-0,44 [-0,6; -0,29] <,0001	-1,33 [-1,85; -0,82]	0,0073
Weiblich	26	1,8 (0,6)	0,04 (0,05)	19	1,8 (0,4)	0,09 (0,09)	-0,05 [-0,23; 0,13] 0,5920	-0,16 [-0,75; 0,43]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	1,3 (0,5)	-0,14 (0,04)	38	1,4 (0,6)	0,19 (0,06)	-0,32 [-0,46; -0,18] <,0001	-1,07 [-1,56; -0,57]	0,0086
Weiblich	26	1,8 (0,6)	-0,2 (0,05)	19	1,9 (0,6)	-0,28 (0,09)	0,08 [-0,11; 0,27] 0,4060	0,25 [-0,35; 0,84]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	76,4 (18)	3,28 (1,38)	38	66,3 (18,5)	-2,55 (1,91)	5,83 [1,11; 10,54] 0,0157	0,57 [0,1; 1,04]	0,1540
Weiblich	26	61,2 (24,9)	7,06 (1,85)	19	66,7 (14,3)	8,41 (3,44)	-1,35 [-8,6; 5,89] 0,7122	-0,11 [-0,7; 0,48]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Geschlecht									
Männlich	34	0,8 (0,3)	0,06 (0,01)	37	0,8 (0,2)	-0,06 (0,02)	0,11 [0,06; 0,16] <,0001	1,07 [0,57; 1,57]	0,0136
Weiblich	26	0,6 (0,3)	0,01 (0,02)	19	0,6 (0,2)	0,06 (0,04)	-0,06 [-0,14; 0,02] 0,1695	-0,41 [-1,01; 0,19]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Ethnie									
Kaukasier	44	1,5 (0,6)	0,02 (0,04)	39	1,5 (0,6)	-0,05 (0,05)	0,08 [-0,04; 0,19] 0,2084	0,27 [-0,16; 0,71]	0,0360
Nicht-Kaukasier	5	1,2 (0,4)	0,13 (0,16)	7	1,7 (0,5)	0,39 (0,35)	-0,26 [-1,1; 0,59] 0,5269	-0,35 [-1,51; 0,81]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Nicht berichtet	11	1,3 (0,5)	0,2 (0,07)	11	1,4 (0,5)	-0,01 (0,08)	0,21 [0,01; 0,42] 0,0439	0,85 [-0,03; 1,72]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Ethnie									0,0121
Kaukasier	44	1,2 (0,5)	0 (0,03)	39	1,1 (0,3)	0 (0,04)	0 [-0,1; 0,09] 0,9226	-0,02 [-0,45; 0,41]	
Nicht-Kaukasier	5	1 (0)	0,09 (0,12)	7	1,1 (0,4)	0,93 (0,22)	-0,83 [-1,39; -0,27] 0,0060	-1,7 [-3,03; -0,36]	
Nicht berichtet	11	1,1 (0,3)	0,03 (0,04)	11	1,1 (0,3)	0,04 (0,05)	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,9015	-0,05 [-0,89; 0,78]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Ethnie									0,7520
Kaukasier	44	1,5 (0,6)	0,09 (0,04)	39	1,8 (0,6)	-0,06 (0,06)	0,15 [0,01; 0,3] 0,0322	0,47 [0,03; 0,91]	
Nicht-Kaukasier	5	1,2 (0,4)	-0,03 (0,18)	7	1,4 (0,5)	1,03 (0,21)	-1,06 [-1,66; -0,45] 0,0018	-2 [-3,39; -0,6]	
Nicht berichtet	11	1,7 (0,5)	0,23 (0,07)	11	1,3 (0,5)	0,05 (0,09)	0,18 [-0,05; 0,41] 0,1153	0,66 [-0,2; 1,51]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Ethnie									0,1431
Kaukasier	44	1,6 (0,7)	-0,17 (0,04)	38	1,8 (0,5)	0,13 (0,07)	-0,3 [-0,45; -0,15] 0,0001	-0,87 [-1,33; -0,42]	
Nicht-Kaukasier	5	1,6 (0,9)	0,41 (0,14)	7	1,6 (0,8)	0,77 (0,25)	-0,36 [-0,98; 0,26] 0,2403	-0,66 [-1,84; 0,52]	
Nicht berichtet	11	1,9 (0,5)	-0,01 (0,08)	11	1,6 (0,5)	-0,02 (0,1)	0 [-0,24; 0,24] 0,9682	0,02 [-0,82; 0,85]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Ethnie									0,8455
Kaukasier	44	1,5 (0,5)	-0,13 (0,04)	39	1,6 (0,6)	0,05 (0,06)	-0,17 [-0,31; -0,04] 0,0115	-0,56 [-0,99; -0,12]	
Nicht-Kaukasier	5	1,2 (0,4)	-0,09 (0,14)	7	1,4 (0,5)	0,33 (0,24)	-0,42 [-1; 0,15] 0,1403	-0,84 [-2,03; 0,36]	
Nicht berichtet	11	1,9 (0,5)	-0,29 (0,1)	11	1,5 (0,7)	-0,23 (0,11)	-0,05 [-0,35; 0,25] 0,7182	-0,15 [-0,99; 0,69]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-VAS, abs. Veränderung; Ethnie									
Kaukasier	44	72,7 (21)	7,12 (1,35)	39	65,7 (16,6)	0,17 (2,25)	6,95 [1,91; 11,99] 0,0071	0,59 [0,15; 1,03]	0,0133
Nicht-Kaukasier	5	68,6 (37)	-9,91 (5,29)	7	63,9 (21,2)	-21,73 (8,23)	11,82 [-9,95; 33,59] 0,2677	0,62 [-0,55; 1,79]	
Nicht berichtet	11	58,7 (18,5)	-1,82 (2,36)	11	70,9 (16,9)	-2,69 (2,96)	0,87 [-5,58; 7,32] 0,7874	0,11 [-0,73; 0,95]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Ethnie									
Kaukasier	44	0,7 (0,3)	0,04 (0,01)	38	0,7 (0,2)	-0,03 (0,02)	0,07 [0,02; 0,12] 0,0092	0,58 [0,13; 1,02]	0,1152
Nicht-Kaukasier	5	0,8 (0,3)	-0,08 (0,04)	7	0,8 (0,2)	-0,27 (0,08)	0,18 [0; 0,37] 0,0539	1,12 [-0,11; 2,35]	
Nicht berichtet	11	0,6 (0,3)	0,07 (0,04)	11	0,7 (0,2)	0,12 (0,04)	-0,05 [-0,17; 0,06] 0,3727	-0,37 [-1,21; 0,47]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	1,5 (0,8)	-0,03 (0,06)	6	1,3 (0,5)	-0,02 (0,08)	-0,02 [-0,14; 0,11] 0,7943	-0,13 [-1,19; 0,93]	0,5251
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	1,4 (0,5)	0,06 (0,05)	40	1,6 (0,6)	-0,04 (0,07)	0,1 [-0,04; 0,24] 0,1450	0,32 [-0,12; 0,76]	
Fehlend	11	1,3 (0,5)	0,2 (0,07)	11	1,4 (0,5)	-0,01 (0,08)	0,21 [0,01; 0,42] 0,0439	0,85 [-0,03; 1,72]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	1,3 (0,7)	-0,08 (0,12)	6	1 (0)	-0,08 (0,16)	0 [-0,28; 0,28] 0,9957	0 [-1,06; 1,06]	0,3727
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	1,2 (0,4)	0,02 (0,03)	40	1,1 (0,3)	0,09 (0,04)	-0,07 [-0,17; 0,03] 0,1750	-0,3 [-0,74; 0,14]	
Fehlend	11	1,1 (0,3)	0,03 (0,04)	11	1,1 (0,3)	0,04 (0,05)	-0,01 [-0,14; 0,12] 0,9015	-0,05 [-0,89; 0,78]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	1,5 (0,8)	-0,15 (0,14)	6	1,5 (0,5)	-0,19 (0,18)	0,04 [-0,26; 0,35] 0,7838	0,14 [-0,92; 1,2]	0,5329

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	1,4 (0,6)	0,13 (0,04)	40	1,8 (0,6)	0,01 (0,07)	0,12 [-0,03; 0,27] 0,1288	0,34 [-0,1; 0,77]	
Fehlend	11	1,7 (0,5)	0,23 (0,07)	11	1,3 (0,5)	0,05 (0,09)	0,18 [-0,05; 0,41] 0,1153	0,66 [-0,2; 1,51]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	1,5 (0,5)	0,38 (0,19)	6	1,8 (0,4)	-0,12 (0,17)	0,5 [0,06; 0,94] 0,0264	1,16 [0,02; 2,31]	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	1,7 (0,7)	-0,15 (0,04)	39	1,8 (0,5)	0,18 (0,07)	-0,33 [-0,49; -0,17] <,0001	-0,93 [-1,39; -0,46]	0,1168
Fehlend	11	1,9 (0,5)	-0,01 (0,08)	11	1,6 (0,5)	-0,02 (0,1)	0 [-0,24; 0,24] 0,9682	0,02 [-0,82; 0,85]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	1,5 (0,8)	0,24 (0,18)	6	1,5 (0,5)	0,2 (0,24)	0,04 [-0,37; 0,44] 0,8620	0,09 [-0,97; 1,15]	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	1,4 (0,5)	-0,16 (0,04)	40	1,6 (0,6)	0,06 (0,06)	-0,22 [-0,35; -0,09] 0,0009	-0,74 [-1,19; -0,29]	0,1176
Fehlend	11	1,9 (0,5)	-0,29 (0,1)	11	1,5 (0,7)	-0,23 (0,11)	-0,05 [-0,35; 0,25] 0,7182	-0,15 [-0,99; 0,69]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	83,5 (18,2)	9,46 (3,6)	6	71,3 (7,7)	0,54 (4,41)	8,92 [0,72; 17,11] 0,0337	1,11 [-0,03; 2,25]	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	70,1 (22,9)	3,95 (1,56)	40	64,5 (18)	-0,35 (2,43)	4,3 [-1,26; 9,86] 0,1288	0,34 [-0,1; 0,77]	0,0129
Fehlend	11	58,7 (18,5)	-1,82 (2,36)	11	70,9 (16,9)	-2,69 (2,96)	0,87 [-5,58; 7,32] 0,7874	0,11 [-0,73; 0,95]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Ethnische Herkunft									
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8	0,7 (0,4)	0,03 (0,05)	6	0,8 (0)	0,04 (0,07)	-0,02 [-0,14; 0,1] 0,7447	-0,17 [-1,23; 0,89]	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	41	0,7 (0,3)	0,03 (0,02)	39	0,7 (0,2)	-0,06 (0,02)	0,09 [0,03; 0,14] 0,0018	0,7 [0,25; 1,15]	0,1502

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Fehlend	11	0,6 (0,3)	0,07 (0,04)	11	0,7 (0,2)	0,12 (0,04)	-0,05 [-0,17; 0,06] 0,3727	-0,37 [-1,21; 0,47]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	1,2 (0,4)	0,07 (0,04)	18	1,3 (0,5)	-0,04 (0,08)	0,11 [-0,05; 0,28] 0,1771	0,4 [-0,19; 0,98]	0,9348
1	28	1,6 (0,6)	0,06 (0,05)	36	1,6 (0,6)	-0,08 (0,06)	0,14 [0,01; 0,28] 0,0321	0,54 [0,04; 1,04]	
2	1	3 (NE)	NE (NE)	3	2 (0)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	1,1 (0,2)	0,04 (0,03)	18	1 (0)	0,19 (0,05)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,0056	-0,82 [-1,42; -0,22]	<,0001
1	28	1,3 (0,5)	0,03 (0,04)	36	1,1 (0,3)	0 (0,04)	0,02 [-0,09; 0,13] 0,6741	0,1 [-0,39; 0,6]	
2	1	2 (NE)	NE (NE)	3	1,7 (0,6)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	1,3 (0,5)	0,11 (0,06)	18	1,5 (0,7)	0,17 (0,1)	-0,06 [-0,28; 0,16] 0,5743	-0,16 [-0,75; 0,42]	0,2098
1	28	1,6 (0,6)	0,13 (0,04)	36	1,7 (0,6)	-0,02 (0,05)	0,15 [0,02; 0,29] 0,0264	0,56 [0,05; 1,06]	
2	1	3 (NE)	NE (NE)	3	2 (0)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	1,4 (0,5)	-0,02 (0,05)	17	1,6 (0,6)	0,14 (0,09)	-0,16 [-0,36; 0,04] 0,1067	-0,48 [-1,08; 0,12]	0,4926
1	28	2 (0,6)	-0,14 (0,05)	36	1,8 (0,5)	-0,03 (0,06)	-0,11 [-0,26; 0,04] 0,1601	-0,35 [-0,85; 0,15]	
2	1	3 (NE)	NE (NE)	3	2 (0)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	1,4 (0,6)	-0,23 (0,05)	18	1,7 (0,8)	-0,22 (0,09)	-0,02 [-0,22; 0,19] 0,8734	-0,05 [-0,63; 0,53]	0,8114
1	28	1,7 (0,5)	-0,09 (0,05)	36	1,5 (0,5)	0,07 (0,06)	-0,16 [-0,3; -0,01] 0,0350	-0,53 [-1,03; -0,03]	
2	1	2 (NE)	NE (NE)	3	1,7 (1,2)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	76,6 (20,2)	5,08 (1,86)	18	70,3 (17,8)	-3,17 (3,55)	8,26 [0,72; 15,79] 0,0320	0,63 [0,04; 1,23]	0,0054
1	28	63,6 (22,2)	4,68 (1,47)	36	65,8 (16)	5,21 (1,84)	-0,53 [-5,08; 4,01] 0,8175	-0,06 [-0,55; 0,44]	
2	1	30 (NE)	NE (NE)	3	51,7 (22,5)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; ECOG PS zu Baseline									
0	31	0,8 (0,1)	0,02 (0,02)	17	0,7 (0,2)	0,08 (0,03)	-0,06 [-0,14; 0,01] 0,1117	-0,48 [-1,07; 0,12]	0,1571
1	28	0,6 (0,3)	0,02 (0,02)	36	0,7 (0,2)	-0,02 (0,02)	0,05 [-0,01; 0,11] 0,1380	0,37 [-0,13; 0,87]	
2	1	-0,3 (NE)	NE (NE)	3	0,5 (0,4)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	1,4 (0,6)	0,07 (0,03)	56	1,5 (0,5)	-0,05 (0,05)	0,12 [0,02; 0,22] 0,0142	0,46 [0,09; 0,83]	0,8873
Nein	1	2 (NE)	NE (NE)	1	2 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	1,2 (0,4)	0,03 (0,02)	56	1,1 (0,3)	0,06 (0,03)	-0,03 [-0,11; 0,05] 0,4589	-0,14 [-0,5; 0,23]	0,3065
Nein	1	2 (NE)	NE (NE)	1	1 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	1,5 (0,6)	0,13 (0,03)	56	1,6 (0,6)	0,04 (0,05)	0,09 [-0,02; 0,2] 0,1129	0,29 [-0,07; 0,66]	0,5091
Nein	1	3 (NE)	NE (NE)	1	2 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	1,7 (0,6)	-0,11 (0,03)	55	1,7 (0,5)	0,09 (0,05)	-0,2 [-0,31; -0,08] 0,0010	-0,62 [-1; -0,24]	0,6785
Nein	1	3 (NE)	NE (NE)	1	2 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	1,5 (0,6)	-0,14 (0,03)	56	1,6 (0,6)	0,01 (0,05)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,0093	-0,49 [-0,86; -0,11]	0,9478
Nein	1	2 (NE)	NE (NE)	1	2 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	70,5 (21,9)	5,2 (1,12)	56	66,8 (17,1)	1,66 (1,71)	3,54 [-0,34; 7,41] 0,0735	0,33 [-0,04; 0,7]	0,8318
Nein	1	30 (NE)	NE (NE)	1	50 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin									
Ja	59	0,7 (0,3)	0,02 (0,01)	55	0,7 (0,2)	0 (0,02)	0,02 [-0,02; 0,07] 0,3282	0,18 [-0,19; 0,55]	0,9437
Nein	1	-0,1 (NE)	NE (NE)	1	0,7 (NE)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	1,4 (0,5)	0,04 (0,05)	18	1,8 (0,5)	0,15 (0,16)	-0,11 [-0,45; 0,23] 0,5236	-0,2 [-0,84; 0,43]	0,1015
Nein	40	1,4 (0,6)	0,1 (0,04)	39	1,3 (0,5)	-0,06 (0,05)	0,16 [0,05; 0,26] 0,0047	0,64 [0,18; 1,09]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	1,2 (0,4)	0,03 (0,05)	18	1,2 (0,4)	0,44 (0,15)	-0,4 [-0,71; -0,1] 0,0106	-0,83 [-1,49; -0,17]	0,0037
Nein	40	1,2 (0,4)	0,03 (0,02)	39	1,1 (0,3)	0,01 (0,03)	0,01 [-0,06; 0,08] 0,7339	0,08 [-0,37; 0,52]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	1,4 (0,5)	0,22 (0,05)	18	1,8 (0,6)	-0,04 (0,16)	0,26 [-0,07; 0,59] 0,1243	0,49 [-0,15; 1,14]	0,7661
Nein	40	1,6 (0,6)	0,09 (0,05)	39	1,6 (0,6)	0,03 (0,06)	0,06 [-0,07; 0,19] 0,3434	0,21 [-0,23; 0,65]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	1,8 (0,6)	-0,21 (0,06)	18	1,8 (0,6)	0,11 (0,17)	-0,33 [-0,67; 0,01] 0,0592	-0,61 [-1,26; 0,04]	0,0807
Nein	40	1,6 (0,7)	-0,05 (0,04)	38	1,7 (0,4)	0,1 (0,06)	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,0294	-0,49 [-0,94; -0,04]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	1,6 (0,5)	-0,25 (0,05)	18	1,7 (0,6)	-0,16 (0,14)	-0,09 [-0,38; 0,21] 0,5672	-0,18 [-0,82; 0,46]	0,5599
Nein	40	1,5 (0,6)	-0,1 (0,04)	39	1,6 (0,6)	0,01 (0,06)	-0,12 [-0,25; 0,01] 0,0786	-0,39 [-0,84; 0,05]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	68,7 (22,2)	6,46 (1,94)	18	64,3 (17,2)	-0,47 (5,55)	6,93 [-4,63; 18,49] 0,2367	0,38 [-0,26; 1,02]	0,0139
Nein	40	70,4 (22,7)	4,54 (1,38)	39	67,4 (17,2)	3,51 (1,83)	1,04 [-3,09; 5,17] 0,6217	0,11 [-0,33; 0,55]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin									
Ja	20	0,7 (0,2)	0,03 (0,02)	18	0,7 (0,2)	-0,06 (0,06)	0,09 [-0,03; 0,22] 0,1486	0,46 [-0,18; 1,11]	0,0990
Nein	40	0,7 (0,3)	0,02 (0,02)	38	0,7 (0,2)	0,01 (0,02)	0 [-0,05; 0,05] 0,8566	0,04 [-0,4; 0,48]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	1,3 (0,5)	0,12 (0,06)	14	1,7 (0,5)	0,28 (0,22)	-0,16 [-0,61; 0,29] 0,4801	-0,25 [-0,96; 0,46]	0,5191
Nein	43	1,4 (0,6)	0,08 (0,04)	43	1,4 (0,5)	-0,05 (0,05)	0,13 [0,03; 0,24] 0,0151	0,52 [0,09; 0,95]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	1,2 (0,4)	-0,02 (0,05)	14	1,1 (0,3)	0,15 (0,22)	-0,16 [-0,61; 0,28] 0,4621	-0,26 [-0,97; 0,45]	0,0656
Nein	43	1,1 (0,4)	0,04 (0,03)	43	1,1 (0,3)	0,04 (0,03)	0 [-0,08; 0,08] 0,9628	-0,01 [-0,43; 0,41]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	1,5 (0,5)	0,24 (0,05)	14	1,6 (0,5)	0,32 (0,21)	-0,08 [-0,5; 0,34] 0,7107	-0,13 [-0,84; 0,58]	0,5630
Nein	43	1,5 (0,6)	0,13 (0,04)	43	1,7 (0,7)	0,06 (0,06)	0,07 [-0,06; 0,19] 0,2857	0,23 [-0,2; 0,65]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	1,8 (0,6)	-0,26 (0,06)	14	1,8 (0,7)	0,16 (0,26)	-0,42 [-0,94; 0,09] 0,1074	-0,57 [-1,29; 0,15]	0,1566
Nein	43	1,6 (0,7)	-0,04 (0,04)	42	1,7 (0,4)	0,11 (0,06)	-0,16 [-0,29; -0,03] 0,0164	-0,52 [-0,95; -0,09]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	1,5 (0,5)	-0,22 (0,05)	14	1,6 (0,6)	-0,05 (0,19)	-0,17 [-0,55; 0,21] 0,3729	-0,32 [-1,03; 0,4]	0,9759
Nein	43	1,6 (0,6)	-0,13 (0,04)	43	1,6 (0,6)	0,01 (0,06)	-0,14 [-0,27; -0,01] 0,0344	-0,45 [-0,88; -0,03]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	67,8 (23,5)	5,77 (2,08)	14	68,4 (16,9)	-23,42 (8,4)	29,2 [12,29; 46,1] 0,0010	1,21 [0,44; 1,98]	0,0290
Nein	43	70,6 (22,2)	4,08 (1,32)	43	65,8 (17,3)	3 (1,78)	1,08 [-2,98; 5,15] 0,5998	0,11 [-0,31; 0,54]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Taxan									
Ja	17	0,7 (0,2)	0,03 (0,02)	14	0,7 (0,2)	-0,07 (0,08)	0,11 [-0,05; 0,26] 0,1740	0,48 [-0,23; 1,2]	0,7966
Nein	43	0,7 (0,3)	0,01 (0,02)	42	0,7 (0,2)	0 (0,02)	0,01 [-0,04; 0,07] 0,5648	0,12 [-0,3; 0,55]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	1,5 (0,6)	0,08 (0,05)	34	1,5 (0,6)	-0,06 (0,07)	0,14 [0,02; 0,26] 0,0228	0,53 [0,06; 0,99]	0,4883
Nein	20	1,3 (0,6)	0,17 (0,07)	23	1,5 (0,5)	0,1 (0,1)	0,08 [-0,11; 0,27] 0,4178	0,24 [-0,36; 0,85]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	1,2 (0,5)	0,05 (0,03)	34	1,1 (0,3)	0,02 (0,05)	0,03 [-0,06; 0,12] 0,5106	0,15 [-0,31; 0,61]	0,0709
Nein	20	1,1 (0,3)	0,08 (0,05)	23	1,1 (0,3)	0,21 (0,08)	-0,13 [-0,29; 0,03] 0,1100	-0,48 [-1,09; 0,12]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	1,5 (0,6)	0,22 (0,05)	34	1,6 (0,6)	0,14 (0,07)	0,08 [-0,06; 0,22] 0,2469	0,27 [-0,19; 0,73]	0,6558
Nein	20	1,5 (0,6)	0,13 (0,06)	23	1,7 (0,6)	0,06 (0,09)	0,07 [-0,13; 0,27] 0,4859	0,21 [-0,39; 0,81]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	1,7 (0,7)	0,01 (0,05)	33	1,7 (0,5)	0,23 (0,07)	-0,21 [-0,35; -0,07] 0,0029	-0,7 [-1,18; -0,23]	0,8008
Nein	20	1,8 (0,6)	-0,23 (0,07)	23	1,8 (0,6)	-0,1 (0,1)	-0,14 [-0,36; 0,08] 0,2146	-0,37 [-0,98; 0,23]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	1,6 (0,6)	-0,1 (0,05)	34	1,6 (0,6)	0,08 (0,08)	-0,18 [-0,32; -0,04] 0,0141	-0,57 [-1,04; -0,1]	0,4933
Nein	20	1,4 (0,5)	-0,21 (0,06)	23	1,7 (0,6)	-0,1 (0,09)	-0,11 [-0,3; 0,07] 0,2356	-0,36 [-0,96; 0,25]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	71,5 (19,2)	5,28 (1,65)	34	69,2 (16,5)	3,72 (2,46)	1,56 [-3,08; 6,2] 0,5085	0,15 [-0,3; 0,61]	0,3010
Nein	20	66,4 (27,9)	4,3 (2,33)	23	62,3 (17,5)	-0,82 (3,65)	5,12 [-2,48; 12,71] 0,1849	0,4 [-0,2; 1,01]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Trabectedin									
Ja	40	0,7 (0,3)	-0,01 (0,02)	33	0,7 (0,2)	-0,04 (0,03)	0,04 [-0,02; 0,09] 0,2158	0,29 [-0,17; 0,75]	0,5526
Nein	20	0,7 (0,3)	0,02 (0,02)	23	0,7 (0,2)	0,03 (0,03)	-0,01 [-0,08; 0,06] 0,8212	-0,07 [-0,67; 0,53]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	1,4 (0,6)	0,07 (0,03)	39	1,5 (0,6)	-0,11 (0,06)	0,18 [0,06; 0,29] 0,0039	0,62 [0,19; 1,05]	0,2630
Nein	12	1,5 (0,5)	0,03 (0,11)	18	1,6 (0,5)	0 (0,09)	0,03 [-0,21; 0,28] 0,7972	0,09 [-0,64; 0,82]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	1,1 (0,4)	0,02 (0,02)	39	1,1 (0,3)	0,11 (0,04)	-0,09 [-0,18; 0] 0,0583	-0,41 [-0,83; 0,02]	0,0007
Nein	12	1,3 (0,5)	0,13 (0,08)	18	1,2 (0,4)	-0,15 (0,07)	0,28 [0,1; 0,46] 0,0024	1,15 [0,36; 1,93]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	1,5 (0,6)	0,1 (0,04)	39	1,6 (0,7)	0,11 (0,06)	0 [-0,14; 0,13] 0,9497	-0,01 [-0,44; 0,41]	0,0018
Nein	12	1,6 (0,7)	0,19 (0,1)	18	1,7 (0,5)	-0,1 (0,09)	0,29 [0,06; 0,53] 0,0165	0,89 [0,13; 1,66]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	1,6 (0,6)	-0,05 (0,04)	38	1,7 (0,5)	0,09 (0,06)	-0,14 [-0,28; -0,01] 0,0393	-0,45 [-0,88; -0,02]	0,1997
Nein	12	2 (0,6)	-0,72 (0,13)	18	1,9 (0,5)	-0,23 (0,11)	-0,49 [-0,79; -0,2] 0,0015	-1,21 [-2; -0,41]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	1,5 (0,6)	-0,15 (0,04)	39	1,7 (0,6)	0,04 (0,06)	-0,19 [-0,33; -0,06] 0,0058	-0,59 [-1,03; -0,16]	0,2290
Nein	12	1,8 (0,5)	-0,07 (0,12)	18	1,4 (0,6)	0,08 (0,11)	-0,15 [-0,42; 0,12] 0,2695	-0,4 [-1,14; 0,33]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	73,6 (22,2)	4,96 (1,26)	39	66,6 (17,6)	0,46 (2,24)	4,5 [-0,48; 9,47] 0,0761	0,38 [-0,05; 0,81]	0,1823
Nein	12	54,8 (16,6)	7,25 (2,79)	18	66,2 (16,3)	3,74 (2,52)	3,51 [-2,76; 9,79] 0,2676	0,41 [-0,33; 1,14]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid									
Ja	48	0,7 (0,3)	0,02 (0,01)	38	0,7 (0,2)	0,01 (0,02)	0,01 [-0,05; 0,06] 0,8215	0,05 [-0,38; 0,47]	0,3137
Nein	12	0,6 (0,3)	0,17 (0,05)	18	0,7 (0,2)	0,05 (0,04)	0,12 [0; 0,23] 0,0451	0,74 [-0,01; 1,5]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	1,3 (0,6)	0,06 (0,07)	6	1,3 (0,5)	-0,18 (0,06)	0,24 [0,09; 0,38] 0,0030	2,1 [0,41; 3,79]	0,1761
Nein	57	1,4 (0,6)	0,08 (0,04)	51	1,5 (0,5)	0,02 (0,05)	0,06 [-0,05; 0,17] 0,2754	0,21 [-0,17; 0,59]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	1,3 (0,6)	NE (NE)	6	1 (0)	NE (NE)	NE [NE; NE] NE	NE [NE; NE]	0,0983
Nein	57	1,2 (0,4)	0,06 (0,02)	51	1,1 (0,3)	0,11 (0,04)	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,2269	-0,23 [-0,61; 0,15]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	1,3 (0,6)	0,02 (0,12)	6	1,7 (0,5)	-0,11 (0,09)	0,13 [-0,16; 0,42] 0,3714	0,57 [-0,84; 1,98]	0,8107
Nein	57	1,5 (0,6)	0,14 (0,03)	51	1,6 (0,6)	0,07 (0,06)	0,07 [-0,05; 0,2] 0,2584	0,22 [-0,16; 0,6]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	1,7 (1,2)	-0,01 (0,14)	6	2 (0,6)	-0,38 (0,12)	0,37 [0,11; 0,63] 0,0078	1,84 [0,21; 3,47]	0,0002
Nein	57	1,7 (0,6)	-0,11 (0,03)	50	1,7 (0,5)	0,18 (0,06)	-0,28 [-0,41; -0,16] <,0001	-0,86 [-1,26; -0,47]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	1,7 (0,6)	-0,38 (0,08)	6	1,3 (0,5)	0,11 (0,07)	-0,49 [-0,71; -0,27] 0,0002	-2,87 [-4,79; -0,95]	0,2459
Nein	57	1,5 (0,6)	-0,14 (0,04)	51	1,6 (0,6)	-0,03 (0,06)	-0,1 [-0,23; 0,02] 0,1078	-0,31 [-0,69; 0,07]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	73,7 (14,8)	-0,79 (4,25)	6	71 (11,6)	5,15 (3,79)	-5,94 [-15,31; 3,42] 0,2010	-0,83 [-2,27; 0,61]	0,0590
Nein	57	69,6 (22,8)	5,56 (1,22)	51	65,9 (17,6)	0,67 (2,02)	4,89 [0,49; 9,29] 0,0294	0,42 [0,04; 0,8]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie									
Ja	3	0,7 (0,4)	0,07 (0,05)	6	0,7 (0,2)	0,08 (0,04)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8436	-0,13 [-1,51; 1,26]	0,4080
Nein	57	0,7 (0,3)	0,02 (0,01)	50	0,7 (0,2)	0 (0,02)	0,03 [-0,02; 0,07] 0,2822	0,21 [-0,17; 0,59]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	1,5 (0,5)	-0,1 (0,06)	24	1,7 (0,6)	-0,1 (0,06)	0,01 [-0,13; 0,14] 0,9385	0,02 [-0,59; 0,63]	0,0402
Nein	42	1,4 (0,6)	0,1 (0,04)	33	1,4 (0,5)	-0,19 (0,08)	0,29 [0,14; 0,45] 0,0002	0,87 [0,39; 1,35]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
Selbstversorgung, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	1,3 (0,5)	0 (0,05)	24	1,1 (0,3)	0,08 (0,05)	-0,08 [-0,21; 0,05] 0,2323	-0,37 [-0,98; 0,25]	0,2512
Nein	42	1,1 (0,4)	0,05 (0,02)	33	1,1 (0,3)	0,05 (0,05)	0 [-0,11; 0,12] 0,9552	0,01 [-0,44; 0,47]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	1,6 (0,6)	0,1 (0,07)	24	1,7 (0,6)	-0,07 (0,06)	0,17 [0,02; 0,33] 0,0290	0,68 [0,05; 1,3]	0,1534
Nein	42	1,5 (0,6)	0,08 (0,03)	33	1,6 (0,7)	-0,07 (0,08)	0,15 [-0,01; 0,31] 0,0588	0,44 [-0,02; 0,9]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	2,1 (0,7)	-0,28 (0,06)	24	1,8 (0,5)	-0,1 (0,06)	-0,18 [-0,34; -0,03] 0,0236	-0,7 [-1,33; -0,07]	0,8788
Nein	42	1,5 (0,6)	-0,06 (0,04)	32	1,8 (0,5)	0,15 (0,09)	-0,21 [-0,41; -0,01] 0,0379	-0,48 [-0,95; -0,02]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	1,6 (0,5)	-0,07 (0,07)	24	1,6 (0,7)	-0,11 (0,07)	0,04 [-0,13; 0,21] 0,6425	0,14 [-0,47; 0,75]	0,0359
Nein	42	1,5 (0,6)	-0,16 (0,04)	33	1,6 (0,6)	0,05 (0,08)	-0,22 [-0,39; -0,05] 0,0125	-0,58 [-1,05; -0,11]	
EQ-VAS, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	63,3 (22,1)	4,91 (1,82)	24	66,3 (16,4)	6,74 (1,83)	-1,83 [-6,28; 2,62] 0,4163	-0,25 [-0,86; 0,36]	0,0318
Nein	42	72,6 (22,2)	6,26 (1,32)	33	66,5 (17,8)	1,7 (3,01)	4,55 [-1,74; 10,85] 0,1556	0,33 [-0,13; 0,79]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie									
Ja	18	0,6 (0,3)	0,08 (0,02)	24	0,7 (0,2)	0,09 (0,02)	-0,01 [-0,06; 0,05] 0,8240	-0,07 [-0,68; 0,54]	0,3914
Nein	42	0,8 (0,3)	0,01 (0,01)	32	0,7 (0,2)	-0,04 (0,03)	0,05 [-0,02; 0,12] 0,1422	0,34 [-0,12; 0,81]	
Beweglichkeit/Mobilität, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	1,4 (0,5)	0 (0,04)	30	1,6 (0,6)	-0,13 (0,06)	0,13 [0; 0,27] 0,0525	0,49 [-0,02; 1]	0,9592
Moderat	29	1,4 (0,6)	0,15 (0,05)	26	1,4 (0,5)	0,06 (0,08)	0,09 [-0,06; 0,24] 0,2430	0,31 [-0,22; 0,84]	
Selbstversorgung, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	1,2 (0,4)	0,02 (0,03)	30	1,1 (0,3)	0,15 (0,06)	-0,14 [-0,27; -0,01] 0,0376	-0,53 [-1,04; -0,02]	0,0345
Moderat	29	1,1 (0,4)	0,04 (0,03)	26	1,1 (0,3)	0 (0,04)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,4088	0,22 [-0,31; 0,75]	
Allgemeine Tätigkeiten, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	1,5 (0,6)	0,04 (0,04)	30	1,7 (0,7)	0,04 (0,06)	0 [-0,14; 0,14] 0,9986	0 [-0,5; 0,5]	0,0211
Moderat	29	1,4 (0,6)	0,22 (0,06)	26	1,6 (0,5)	0,03 (0,09)	0,19 [0; 0,37] 0,0441	0,54 [0; 1,08]	
Schmerzen, körperliche Beschwerden, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	1,6 (0,6)	-0,09 (0,05)	29	1,7 (0,5)	0,01 (0,08)	-0,1 [-0,28; 0,08] 0,2827	-0,27 [-0,78; 0,23]	0,1080
Moderat	29	1,8 (0,7)	-0,11 (0,05)	26	1,8 (0,6)	0,2 (0,07)	-0,31 [-0,46; -0,16] 0,0001	-1,09 [-1,66; -0,53]	
Angst/Niedergeschlagenheit, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	1,5 (0,6)	-0,07 (0,04)	30	1,5 (0,6)	0,11 (0,07)	-0,19 [-0,34; -0,03] 0,0175	-0,61 [-1,12; -0,09]	0,5426
Moderat	29	1,6 (0,6)	-0,25 (0,05)	26	1,7 (0,7)	0,01 (0,08)	-0,26 [-0,42; -0,09] 0,0024	-0,82 [-1,37; -0,27]	

	N E.	MW (SD) Bl. E.	LS-MW (SE) Veränd. E.	N D.	MW (SD) Bl. D.	LS-MW (SE) Veränd. D.	LS-MWD [95% KI] p-Wert	SMD [95% KI]	p-Wert Int.
EQ-VAS, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	75 (21,1)	5,27 (1,55)	30	65,3 (18,8)	-1,55 (2,57)	6,83 [0,86; 12,79] 0,0252	0,57 [0,06; 1,08]	0,1417
Moderat	29	64,2 (22,8)	5,69 (1,65)	26	67 (15)	3,13 (2,5)	2,56 [-2,73; 7,84] 0,3404	0,25 [-0,28; 0,79]	
EQ-5D Index Score, abs. Veränderung; AJCC Score									
Hoch	31	0,7 (0,2)	0,01 (0,02)	29	0,7 (0,2)	-0,03 (0,03)	0,04 [-0,03; 0,1] 0,2384	0,3 [-0,21; 0,81]	0,9190
Moderat	29	0,7 (0,3)	0,04 (0,02)	26	0,7 (0,2)	0,01 (0,03)	0,03 [-0,03; 0,1] 0,3040	0,27 [-0,26; 0,81]	

abs.: absolute; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BL: Baseline; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; E: Eribulin; D: Dacarbazin; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MMRM: mixed model with repeated measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; Region 1: USA und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel; Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten bei Baseline.

2 LS mittlere Veränderung zu Baseline und Differenz der LS mittleren Veränderung zu Baseline von Eribulin vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRMs über die Visiten bis zum Zyklus 9 mit Patienten als vs. Dacarbazin werden berechnet mittels eines MMRMs über die Visiten bis zum Zyklus 9 mit Patienten als wiederholender Faktor. Das Modell enthielt die Baselinewerte als Ko-Faktor und wurde nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

3 Standardisiert mit Hilfe von Hedges'g.

4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines MMRMs über die Visiten bis zum Zyklus 9 mit Patienten als wiederholender Faktor. Das Modell enthielt die Baselinewerte, das Behandlungsarm, das Subgruppenmerkmal, die Strata geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Ko-Faktoren. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), EribulinSTS_QoL_Tables_FAS_deutsch.docx, Tabelle 5.3 EQ-5D, S. 56 – 75.

Dimension Beweglichkeit/Mobilität

Es ergaben sich Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „geografische Region" (p-Wert: 0,0033), „Geschlecht" (p-Wert: 0,0377), „Ethnie" (p-Wert: 0,0360) und „vorherige Behandlung mit einer anderen Krebs-Therapie" (p-Wert: 0,0402). Des Weiteren ergaben sich zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für

fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1226), „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,1015), „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,0754) und „voherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,1761) Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion.

In den Subgruppen „Region 2“ (SMD=0,80, 95 %-KI [0,27; 1,34]), „>2 vorangegangene Regime für fortgeschrittenes WTS“ (SMD=0,81, 95 %-KI [0,24; 1,37]), „Frauen“ (SMD=0,87, 95 %-KI [0,25; 1,49]), „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (SMD=2,10, 95 %-KI [0,41; 3,79]) und „ohne vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (SMD=0,87, 95 %-KI [0,39; 1,35]) zeigten sich relevante Nachteile für Eribulin gegenüber Dacarbazin. In den übrigen Subgruppen finden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit stimmen die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden wurde (SMD=0,45, 95 %-KI [0,09; 0,82], vgl. Tabelle 4-30).

Dimension Selbstversorgung

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Ethnie“ (p-Wert: 0,0121), „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: <,0001), „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0037) und „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,0007), „AJCC Score“ (p-Wert: 0,0345). Des Weiteren ergaben sich zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „vorherige Behandlung mit Taxan“ (p-Wert: 0,0656), „mit Trabectedin“ (p-Wert: 0,0709) und „mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,0983) Hinweise auf Interaktion.

Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen „Nicht-Kaukasier“ (SMD=-1,70, 95 %-KI [-3,03; -0,36]) und ECOG PS „0“ (SMD=-0,82, 95 %-KI [-1,42; -0,22]). Nachteile für Eribulin zeigten sich in der Subgruppe „ohne vorherige Behandlung mti Ifosfamid“ (SMD=1,15, 95 %-KI [0,36; 1,93]), wobei die Gruppenumfänge von 12 vs. 18 Patienten nicht ausreichen, um valide Aussagen zum größeren Schaden treffen zu können.

Damit stimmen die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden wurde (SMD=-0,13, 95 %-KI [-0,49; 0,23], vgl. Tabelle 4-30).

Dimension allgemeine Tätigkeiten

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0019), „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,0018) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,0211). Des Weiteren ergibt sich zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,1534) ein Hinweis auf Interaktion.

Es zeigten sich keine relevanten Vor- oder Nachteile für Eribulin in den Subgruppen. Damit stimmen die Ergebnisse mit denen der Gesamtanalyse überein, in der kein Unterschied zwi-

schen den Behandlungsgruppen gefunden wurde (SMD=0,30, 95 %-KI [-0,06; 0,67], vgl. Tabelle 4-30).

Dimension Schmerz/körperliche Beschwerden

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „geografische Region“ (p-Wert: 0,0073), „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0073) und „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,0002). Des Weiteren ergaben sich zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1593), „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,0739), „Ethnie“ (p-Wert: 0,1431), „ethnische Herkunft“ (p-Wert: 0,1168), „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0807), „vorherige Behandlung mit Taxan“ (p-Wert: 0,1566), „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,1997) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,1080) Hinweise auf Interaktion.

Relevante Vorteile für Eribulin fanden sich in den Subgruppen „Region 1“ (SMD=-1,39, 95 %-KI [-2,07; -0,71]), „genau zwei vorangegangene Regime für fortgeschrittenes WTS“ (SMD=-0,98, 95 %-KI [-1,50; -0,46]), „Männer“ (SMD=-1,33, 95 %-KI [-1,85; -0,82]), „Kaukasier“ (SMD=-0,87, 95 %-KI [-1,33; -0,42]), „ethnische Herkunft nicht hispanisch oder Lateinamerikaner“ (SMD=-0,93, 95 %-KI [-1,39; -0,46]), „ohne vorherige Behandlung mit Ifsofamide“ (SMD=-1,21, 95 %-KI [-2,00; -0,41]), „ohne vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (SMD=-0,86, 95 %-KI [-1,26; -0,47]) und „moderatem AJCC Score“ (SMD=-1,09, 95 %-KI [-1,66; -0,53]). Relevante Nachteile zeigten sich in der Subgruppe „mit vorheriger Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (SMD=1,84, 95 %-KI [0,21; 3,47]), wobei hier mit Gruppenumfängen von 3 gegen 6 Patienten keine validen Aussagen über den wahren Effekt getroffen werden können.

Damit stimmten die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der ein relevanter Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin gefunden wurde (SMD=-0,62, 95 %-KI [-1,00; -0,25], vgl. Tabelle 4-30).

Dimension Angst/ Niedergeschlagenheit

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,0039), „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0086) und „vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,0359). Des Weiteren ergab sich zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Ethnische Herkunft“ (p-Wert: 0,1176) ein Hinweis auf Interaktion.

In den Subgruppen „zwei vorangegangene Regime für fortgeschrittenes WTS“ (SMD=-0,91, 95 %-KI [-1,42; -0,39]), „Männer“ (SMD=-1,07, 95 %-KI [-1,56; -0,57]) und „etnische Herkunft nicht hispanisch oder Lateinamerikaner“ (SMD=-0,74, 95 %-KI [-1,19; -0,29]) zeigten sich relevante Vorteile für Eribulin. In allen anderen Subgruppen wurde die Relevanzschwelle von 0,20 für die SMD nicht überschritten. Relevante Nachteile für Eribulin fanden sich nicht.

Damit stimmten die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der ein numerischer aber nicht relevanter Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin gefunden wurde (SMD=-0,48, 95 %-KI [-0,85; -0,11], vgl. Tabelle 4-30).

EQ-5D Index Score

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ (p-Wert: 0,0136). Des Weiteren ergaben sich zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „geografische Region“ (p-Wert: 0,0796), „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,0579), „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1192), „Ethnie“ (p-Wert: 0,1152), „ethnische Herkunft“ (p-Wert: 0,1502), „ECOG PS“ (p-Wert: 0,1571) und „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0990) Hinweise auf Interaktion.

Relevante Vorteile für Eribulin fanden sich in den Subgruppen „Region 1“ (SMD=1,07, 95 %-KI [0,42; 1,72]), „Alter ≥65 Jahre“ (SMD=1,15, 95 %-KI [0,32; 1,98]), „Männer“ (SMD=1,07, 95 %-KI [0,57; 1,57]) und „ethnische Herkunft nicht hispanisch oder Lateinamerikaner“ (SMD=0,70, 95 %-KI [0,25; 1,15]). In allen übrigen Subgruppen wurde die Relevanzschwelle von 0,20 für die SMD nicht überschritten. Relevante Nachteile für Eribulin zeigten nicht.

Damit stimmen die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der ein numerischer aber nicht relevanter Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin gefunden wurde (SMD=0,18, 95 %-KI [-0,18; 0,55], vgl. Tabelle 4-30).

EQ-VAS

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „geografische Region“ (p-Wert: 0,0016), „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,0005), „Ethnie“ (p-Wert: 0,0133), „ethnische Herkunft“ (p-Wert: 0,0129), „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: 0,0054), „vorherige Behandlung mit Taxan“ (p-Wert: 0,0290), „mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0139) und „mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,0318). Des Weiteren ergaben sich zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p-Wert: 0,1540), „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,1823), „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,0590) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,1417) Hinweise auf Interaktion.

Vorteile für Eribulin zeigten sich für die Subgruppen „Region 1“ (SMD=0,98, 95 %-KI [0,34; 1,63]), „Alter ≥65 Jahre“ (SMD=2,02, 95 %-KI [1,08; 2,97]) und „vorherige Therapie mit Taxan“ (SMD=1,21, 95 %-KI [0,44; 1,98]). In allen anderen Subgruppen wurde die Relevanzschwelle von 0,20 für die SMD nicht überschritten. Relevante Nachteile für Eribulin zeigten sich nicht.

Damit stimmen die Ergebnisse insgesamt mit denen der Gesamtanalyse überein, in der ein numerischer, aber nicht relevanter Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin gefunden wurde (SMD=0,33, 95 %-KI [-0,04; 0,69], vgl.Tabelle 4-30.

Zusammenfassung - Morbidität nach EQ-5D

In den Einzeldomänen des EQ-5D, dem Index Score und dem EQ-VAS zeigten sich keine Hinweise für relevante Effektmodifikationen, die für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden müssten.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – RCT – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie 309 in der Population der Patienten mit Liposarkom wiedergegeben.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Geografische Region						
Region 1	12/22 (54,5)	113 [50; 197]	13/25 (52,0)	50 [41; NE]	0,55 [0,23; 1,26] 0,1524	0,4389
Region 2	16/33 (48,5)	106 [43; NE]	18/33 (54,5)	57 [42; 176]	0,82 [0,41; 1,63] 0,5711	
Region 3	6/10 (60,0)	386 [22; NE]	5/8 (62,5)	43 [22; NE]	0,29 [0,06; 1,26] 0,082	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Geografische Region						
Region 1	10/22 (45,5)	86 [44; NE]	16/25 (64,0)	43 [34; 77]	0,46 [0,20; 1,05] 0,0606	0,7102
Region 2	15/33 (45,5)	134 [43; NE]	18/32 (56,2)	65 [42; 176]	0,66 [0,33; 1,32] 0,2365	
Region 3	5/10 (50,0)	372 [23; NE]	4/8 (50,0)	64 [22; NE]	0,46 [0,10; 2,11] 0,3085	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Geografische Region						
Region 1	14/22 (63,6)	48 [29; 351]	18/25 (72,0)	42 [22; 44]	0,57 [0,27; 1,20] 0,1346	0,5469
Region 2	19/33 (57,6)	71 [36; 134]	20/33 (60,6)	57 [40; 88]	0,97 [0,51; 1,84] 0,921	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Region 3	5/10 (50,0)	65 [22; NE]	4/8 (50,0)	134 [22; 134]	0,73 [0,18; 3,01] 0,6603	
Emotionales Funktionsniveau; Geografische Region						0,1779
Region 1	8/22 (36,4)	321 [50; NE]	8/25 (32,0)	NE [43; NE]	0,65 [0,22; 1,91] 0,4288	
Region 2	8/33 (24,2)	267 [165; NE]	15/33 (45,5)	88 [42; NE]	0,32 [0,13; 0,79] 0,0092	
Region 3	8/10 (80,0)	64.5 [22; 315]	2/7 (28,6)	NE [22; NE]	2,05 [0,40; 10,42] 0,3762	
Kognitives Funktionsniveau; Geografische Region						0,7135
Region 1	13/21 (61,9)	45 [29; 176]	13/24 (54,2)	55 [23; NE]	0,96 [0,42; 2,16] 0,9164	
Region 2	17/33 (51,5)	90 [51; NE]	10/31 (32,3)	197 [50; NE]	1,34 [0,61; 2,95] 0,4647	
Region 3	6/10 (60,0)	64 [22; NE]	2/8 (25,0)	NE [24; NE]	3,07 [0,61; 15,50] 0,1536	
Soziales Funktionsniveau; Geografische Region						0,1020
Region 1	7/22 (31,8)	321 [71; NE]	15/25 (60,0)	64 [29; 78]	0,17 [0,05; 0,53] <0,0001	
Region 2	11/33 (33,3)	155 [75; NE]	18/33 (54,5)	69 [42; 135]	0,41 [0,19; 0,89] 0,0205	
Region 3	6/10 (60,0)	86 [22; NE]	4/8 (50,0)	107 [24; 107]	0,73 [0,19; 2,81] 0,6516	
Finanzielle Schwierigkeiten; Geografische Region						0,4343
Region 1	4/22 (18,2)	NE [135; NE]	6/24 (25,0)	NE [43; NE]	0,43 [0,11; 1,75] 0,2255	
Region 2	6/33 (18,2)	NE [127; NE]	3/33 (9,1)	NE [99; NE]	1,74 [0,43; 7,07] 0,4303	
Region 3	4/10 (40,0)	NE [22; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,1384	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Tumor-Histologie						
Liposarkom	34/65 (52,3)	113 [64; 197]	36/66 (54,5)	50 [43; 64]	0,62 [0,38; 1,03] 0,0647	NE
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Tumor-Histologie						
Liposarkom	30/65 (46,2)	176 [50; 386]	38/65 (58,5)	50 [43; 69]	0,55 [0,33; 0,91] 0,0193	NE
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Tumor-Histologie						
Liposarkom	38/65 (58,5)	71 [43; 125]	42/66 (63,6)	43 [41; 64]	0,76 [0,48; 1,21] 0,2512	NE
Emotionales Funktionsniveau; Tumor-Histologie						
Liposarkom	24/65 (36,9)	267 [165; NE]	25/65 (38,5)	176 [50; NE]	0,56 [0,30; 1,02] 0,0548	NE
Kognitives Funktionsniveau; Tumor-Histologie						
Liposarkom	36/64 (56,2)	78 [50; 160]	25/63 (39,7)	113 [50; NE]	1,29 [0,76; 2,18] 0,3417	NE
Soziales Funktionsniveau; Tumor-Histologie						
Liposarkom	24/65 (36,9)	244 [106; NE]	37/66 (56,1)	64 [43; 85]	0,35 [0,20; 0,62] <0,0001	NE
Finanzielle Schwierigkeiten; Tumor-Histologie						
Liposarkom	14/65 (21,5)	NE [NE; NE]	9/65 (13,8)	NE [113; NE]	1,16 [0,49; 2,74] 0,7386	NE
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	19/34 (55,9)	86 [50; 448]	20/39 (51,3)	57 [43; 240]	0,76 [0,39; 1,47] 0,4094	0,4438
>2	15/31 (48,4)	148 [43; NE]	16/27 (59,3)	50 [40; 113]	0,48 [0,22; 1,05] 0,0602	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	18/34 (52,9)	86 [43; NE]	21/38 (55,3)	50 [43; 69]	0,68 [0,35; 1,31] 0,2451	0,3419
>2	12/31 (38,7)	239 [64; NE]	17/27 (63,0)	44 [40; 85]	0,41 [0,19; 0,91] 0,0242	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	20/34 (58,8)	72 [29; 351]	23/39 (59,0)	49 [36; 65]	0,73 [0,39; 1,37] 0,3273	0,8781
>2	18/31 (58,1)	65 [36; 134]	19/27 (70,4)	43 [23; 77]	0,81 [0,41; 1,58] 0,529	
Emotionales Funktionsniveau; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	13/34 (38,2)	225 [85; NE]	13/38 (34,2)	NE [43; NE]	0,64 [0,28; 1,47] 0,2912	0,6140
>2	11/31 (35,5)	267 [50; NE]	12/27 (44,4)	88 [43; NE]	0,47 [0,19; 1,15] 0,0908	
Kognitives Funktionsniveau; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	20/34 (58,8)	64 [43; 160]	12/38 (31,6)	NE [50; NE]	1,83 [0,89; 3,78] 0,0967	0,1553
>2	16/30 (53,3)	78 [43; 204]	13/25 (52,0)	55 [29; 197]	0,85 [0,40; 1,83] 0,6829	
Soziales Funktionsniveau; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	9/34 (26,5)	NE [129; NE]	22/39 (56,4)	64 [43; 107]	0,28 [0,12; 0,63] 0,0011	0,1235
>2	15/31 (48,4)	127 [75; 321]	15/27 (55,6)	77 [42; 113]	0,45 [0,20; 0,99] 0,0424	
Finanzielle Schwierigkeiten; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	6/34 (17,6)	NE [NE; NE]	6/38 (15,8)	NE [99; NE]	0,90 [0,29; 2,83] 0,8587	0,3808
>2	8/31 (25,8)	NE [127; NE]	3/27 (11,1)	NE [113; NE]	1,62 [0,41; 6,34] 0,4854	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Altersgruppe						
<65	30/51 (58,8)	86 [50; 165]	30/49 (61,2)	50 [42; 64]	0,68 [0,40; 1,17] 0,161	0,4832
>=65	4/14 (28,6)	NE [42; NE]	6/17 (35,3)	64 [42; NE]	0,48 [0,10; 2,20] 0,3331	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Altersgruppe						
<65	23/51 (45,1)	239 [50; NE]	29/48 (60,4)	44 [43; 69]	0,46 [0,25; 0,85] 0,011	0,2889
>=65	7/14 (50,0)	78 [29; NE]	9/17 (52,9)	65 [29; 85]	0,86 [0,28; 2,68] 0,7943	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Altersgruppe						
<65	31/51 (60,8)	71 [36; 86]	32/49 (65,3)	43 [40; 64]	0,80 [0,47; 1,35] 0,398	0,6572
>=65	7/14 (50,0)	134 [29; NE]	10/17 (58,8)	49 [22; 77]	0,56 [0,18; 1,74] 0,309	
Emotionales Funktionsniveau; Altersgruppe						
<65	21/51 (41,2)	260 [85; NE]	24/48 (50,0)	56 [43; NE]	0,47 [0,25; 0,89] 0,0175	0,1575
>=65	3/14 (21,4)	267 [50; NE]	1/17 (5,9)	NE [43; NE]	1,70 [0,14; 19,95] 0,6692	
Kognitives Funktionsniveau; Altersgruppe						
<65	28/50 (56,0)	72 [43; 106]	22/47 (46,8)	99 [43; NE]	1,14 [0,64; 2,03] 0,6595	0,3880
>=65	8/14 (57,1)	160 [29; NE]	3/16 (18,8)	NE [43; NE]	2,24 [0,40; 12,35] 0,346	
Soziales Funktionsniveau; Altersgruppe						
<65	18/51 (35,3)	321 [106; NE]	31/49 (63,3)	50 [43; 107]	0,32 [0,17; 0,61] <0,0001	0,3112
>=65	6/14 (42,9)	155 [29; 244]	6/17 (35,3)	77 [36; NE]	0,49 [0,11; 2,16] 0,337	
Finanzielle Schwierigkeiten; Altersgruppe						
<65	12/51 (23,5)	NE [135; NE]	9/48 (18,8)	NE [113; NE]	0,90 [0,37; 2,22] 0,8203	0,9941
>=65	2/14 (14,3)	NE [29; NE]	0/17 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,1561	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Geschlecht						0,4994

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Männlich	15/35 (42,9)	197 [65; NE]	24/45 (53,3)	57 [42; 113]	0,56 [0,27; 1,14] 0,1077	
Weiblich	19/30 (63,3)	71 [44; 165]	12/21 (57,1)	50 [40; NE]	0,69 [0,29; 1,61] 0,3856	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Geschlecht						0,0991
Männlich	12/35 (34,3)	386 [64; NE]	27/44 (61,4)	44 [43; 69]	0,41 [0,20; 0,88] 0,0175	
Weiblich	18/30 (60,0)	86 [43; 372]	11/21 (52,4)	50 [40; NE]	0,99 [0,43; 2,24] 0,9776	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Geschlecht						0,1002
Männlich	17/35 (48,6)	75 [43; NE]	29/45 (64,4)	43 [36; 65]	0,59 [0,31; 1,15] 0,1182	
Weiblich	21/30 (70,0)	48 [29; 86]	13/21 (61,9)	49 [26; 176]	1,32 [0,61; 2,86] 0,4849	
Emotionales Funktionsniveau; Geschlecht						0,8522
Männlich	11/35 (31,4)	267 [85; NE]	16/44 (36,4)	88 [43; NE]	0,45 [0,19; 1,07] 0,0656	
Weiblich	13/30 (43,3)	225 [50; NE]	9/21 (42,9)	176 [40; NE]	0,56 [0,21; 1,52] 0,2537	
Kognitives Funktionsniveau; Geschlecht						0,4096
Männlich	16/34 (47,1)	88 [45; NE]	17/42 (40,5)	99 [43; NE]	1,08 [0,52; 2,24] 0,8298	
Weiblich	20/30 (66,7)	64 [29; 106]	8/21 (38,1)	113 [43; NE]	1,73 [0,72; 4,13] 0,2154	
Soziales Funktionsniveau; Geschlecht						0,7051
Männlich	15/35 (42,9)	155 [75; NE]	26/45 (57,8)	69 [43; 85]	0,40 [0,19; 0,83] 0,011	
Weiblich	9/30 (30,0)	NE [106; NE]	11/21 (52,4)	64 [42; 149]	0,22 [0,07; 0,71] 0,0064	
Finanzielle Schwierigkeiten; Geschlecht						0,6710

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Männlich	8/35 (22,9)	NE [135; NE]	6/44 (13,6)	NE [99; NE]	1,44 [0,47; 4,37] 0,523	
Weiblich	6/30 (20,0)	NE [127; NE]	3/21 (14,3)	NE [113; NE]	0,76 [0,16; 3,49] 0,7183	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Ethnie						0,1103
Kaukasier	23/48 (47,9)	113 [65; 448]	26/47 (55,3)	57 [43; 113]	0,58 [0,32; 1,07] 0,0779	
Nicht-Kaukasier	3/5 (60,0)	386 [22; 386]	5/7 (71,4)	46.5 [23; 64]	1,14 [0,10; 12,66] 0,9165	
Nicht berichtet	8/12 (66,7)	50 [22; 165]	5/12 (41,7)	240 [26; 240]	1,84 [0,53; 6,43] 0,3336	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Ethnie						0,1795
Kaukasier	21/48 (43,8)	176 [64; NE]	28/46 (60,9)	43 [43; 77]	0,47 [0,26; 0,86] 0,0119	
Nicht-Kaukasier	2/5 (40,0)	386 [44; 386]	4/7 (57,1)	44 [22; 64]	0,88 [0,07; 10,26] 0,9183	
Nicht berichtet	7/12 (58,3)	43 [22; NE]	6/12 (50,0)	69 [26; NE]	1,18 [0,39; 3,55] 0,7728	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Ethnie						0,8689
Kaukasier	27/48 (56,2)	71 [36; 351]	30/47 (63,8)	43 [40; 77]	0,78 [0,45; 1,34] 0,3643	
Nicht-Kaukasier	4/5 (80,0)	65 [23; 75]	5/7 (71,4)	44 [22; 49]	3,00 [0,19; 47,96] 0,4142	
Nicht berichtet	7/12 (58,3)	50 [22; NE]	7/12 (58,3)	65 [22; NE]	0,73 [0,24; 2,21] 0,5713	
Emotionales Funktionsniveau; Ethnie						0,8657
Kaukasier	17/48 (35,4)	315 [90; NE]	18/46 (39,1)	176 [50; 176]	0,51 [0,24; 1,05] 0,0618	
Nicht-Kaukasier	3/5 (60,0)	260 [22; 260]	2/7 (28,6)	NE [29; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,0833	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Nicht berichtet	4/12 (33,3)	165 [44; NE]	5/12 (41,7)	42 [22; NE]	0,57 [0,15; 2,21] 0,4101	
Kognitives Funktionsniveau; Ethnie						
Kaukasier	28/47 (59,6)	64 [43; 106]	22/44 (50,0)	99 [41; 197]	1,07 [0,60; 1,90] 0,8249	0,6708
Nicht-Kaukasier	1/5 (20,0)	NE [65; NE]	3/7 (42,9)	50 [23; 50]	0,00 [0,00; NE] 0,4795	
Nicht berichtet	7/12 (58,3)	88 [22; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,0209	
Soziales Funktionsniveau; Ethnie						
Kaukasier	19/48 (39,6)	244 [106; NE]	26/47 (55,3)	77 [43; 107]	0,36 [0,18; 0,70] 0,0019	0,8219
Nicht-Kaukasier	3/5 (60,0)	75 [22; 75]	4/7 (57,1)	43 [23; 64]	0,00 [0,00; NE] 0,3621	
Nicht berichtet	2/12 (16,7)	NE [50; NE]	7/12 (58,3)	69 [36; 149]	0,23 [0,04; 1,17] 0,056	
Finanzielle Schwierigkeiten; Ethnie						
Kaukasier	12/48 (25,0)	NE [135; NE]	7/46 (15,2)	NE [99; NE]	1,37 [0,52; 3,60] 0,5194	0,3451
Nicht-Kaukasier	1/5 (20,0)	NE [22; NE]	2/7 (28,6)	NE [23; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,5637	
Nicht berichtet	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,3173	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	6/8 (75,0)	68 [22; NE]	3/7 (42,9)	NE [23; NE]	2,06 [0,38; 11,20] 0,3924	0,0429
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	20/45 (44,4)	148 [86; 448]	28/47 (59,6)	50 [42; 64]	0,39 [0,20; 0,75] 0,0035	
Fehlend	8/12 (66,7)	50 [22; 165]	5/12 (41,7)	240 [26; 240]	1,84 [0,53; 6,43] 0,3336	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Ethnische Herkunft						0,1631

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Hispanisch oder Lateinamerikaner	4/8 (50,0)	50 [23; NE]	3/6 (50,0)	44 [43; NE]	1,04 [0,22; 4,86] 0,9583	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	19/45 (42,2)	176 [86; 386]	29/47 (61,7)	50 [42; 64]	0,39 [0,21; 0,74] 0,003	
Fehlend	7/12 (58,3)	43 [22; NE]	6/12 (50,0)	69 [26; NE]	1,18 [0,39; 3,55] 0,7728	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Ethnische Herkunft						0,7358
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8 (37,5)	NE [22; NE]	5/7 (71,4)	50.5 [43; 134]	0,70 [0,15; 3,21] 0,6439	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	28/45 (62,2)	65 [43; 86]	30/47 (63,8)	43 [29; 64]	0,78 [0,46; 1,36] 0,3855	
Fehlend	7/12 (58,3)	50 [22; NE]	7/12 (58,3)	65 [22; NE]	0,73 [0,24; 2,21] 0,5713	
Emotionales Funktionsniveau; Ethnische Herkunft						0,6272
Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/8 (62,5)	85 [22; NE]	3/7 (42,9)	NE [43; NE]	1,53 [0,27; 8,85] 0,6294	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	15/45 (33,3)	267 [225; NE]	17/46 (37,0)	176 [50; 176]	0,49 [0,22; 1,07] 0,0683	
Fehlend	4/12 (33,3)	165 [44; NE]	5/12 (41,7)	42 [22; NE]	0,57 [0,15; 2,21] 0,4101	
Kognitives Funktionsniveau; Ethnische Herkunft						0,7448
Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/8 (62,5)	64 [22; NE]	2/6 (33,3)	NE [22; NE]	1,72 [0,30; 9,86] 0,5364	
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	24/44 (54,5)	78 [50; 176]	23/45 (51,1)	55 [43; 197]	0,96 [0,52; 1,75] 0,8836	
Fehlend	7/12 (58,3)	88 [22; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,0209	
Soziales Funktionsniveau; Ethnische Herkunft						0,3394
Hispanisch oder Lateinamerikaner	2/8 (25,0)	NE [29; NE]	5/7 (71,4)	64 [22; 107]	0,13 [0,01; 1,19] 0,0378	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	20/45 (44,4)	127 [71; 321]	25/47 (53,2)	64 [43; 113]	0,47 [0,25; 0,90] 0,0207	
Fehlend	2/12 (16,7)	NE [50; NE]	7/12 (58,3)	69 [36; 149]	0,23 [0,04; 1,17] 0,056	
Finanzielle Schwierigkeiten; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	2/8 (25,0)	NE [29; NE]	3/7 (42,9)	NE [22; NE]	0,26 [0,02; 2,63] 0,223	0,4021
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	11/45 (24,4)	NE [127; NE]	6/46 (13,0)	NE [99; NE]	1,60 [0,58; 4,41] 0,3621	
Fehlend	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,3173	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); ECOG PS zu Baseline						
0	14/34 (41,2)	448 [50; 448]	11/21 (52,4)	50 [28; 113]	0,37 [0,14; 0,96] 0,0334	0,3651
1	20/30 (66,7)	71 [43; 165]	23/40 (57,5)	50 [43; 176]	0,90 [0,46; 1,74] 0,7541	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	64 [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); ECOG PS zu Baseline						
0	13/34 (38,2)	239 [86; NE]	14/21 (66,7)	44 [29; 64]	0,31 [0,13; 0,76] 0,0066	0,2253
1	17/30 (56,7)	50 [43; 386]	22/39 (56,4)	50 [43; 86]	0,82 [0,42; 1,60] 0,5682	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	2/5 (40,0)	NE [22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); ECOG PS zu Baseline						
0	17/34 (50,0)	86 [43; NE]	10/21 (47,6)	50 [40; NE]	0,82 [0,36; 1,88] 0,6359	0,9046
1	21/30 (70,0)	43 [23; 65]	28/40 (70,0)	43 [36; 64]	0,95 [0,52; 1,75] 0,8729	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	4/5 (80,0)	22 [22; NE]	0,00 [0,00; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
					0,3173	
Emotionales Funktionsniveau; ECOG PS zu Baseline						
0	6/34 (17,6)	NE [225; NE]	8/21 (38,1)	88 [43; NE]	0,26 [0,08; 0,88] 0,0207	0,1357
1	17/30 (56,7)	90 [45; 315]	16/39 (41,0)	176 [43; NE]	0,84 [0,40; 1,76] 0,6398	
2	1/1 (100,0)	84 [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Kognitives Funktionsniveau; ECOG PS zu Baseline						
0	14/33 (42,4)	204 [50; NE]	9/20 (45,0)	50 [40; NE]	0,76 [0,31; 1,85] 0,5444	0,1570
1	21/30 (70,0)	64 [43; 90]	15/39 (38,5)	113 [55; NE]	1,85 [0,89; 3,85] 0,0934	
2	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [24; NE]	>99,00 [0,00; NE] 0,3173	
Soziales Funktionsniveau; ECOG PS zu Baseline						
0	12/34 (35,3)	244 [75; NE]	13/21 (61,9)	50 [23; 78]	0,29 [0,12; 0,73] 0,0056	0,9896
1	12/30 (40,0)	129 [50; NE]	23/40 (57,5)	77 [43; 107]	0,36 [0,17; 0,80] 0,0094	
2	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/5 (20,0)	NE [24; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,3173	
Finanzielle Schwierigkeiten; ECOG PS zu Baseline						
0	5/34 (14,7)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [99; NE]	0,51 [0,08; 3,08] 0,4524	0,5487
1	8/30 (26,7)	NE [127; NE]	6/40 (15,0)	NE [113; NE]	1,84 [0,62; 5,43] 0,2655	
2	1/1 (100,0)	42 [NE; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						NE

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Ja	34/64 (53,1)	113 [64; 197]	36/65 (55,4)	50 [43; 64]	0,63 [0,38; 1,05] 0,073	
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	30/64 (46,9)	134 [50; 386]	37/64 (57,8)	50 [43; 69]	0,57 [0,34; 0,95] 0,0287	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	38/64 (59,4)	65 [43; 125]	42/65 (64,6)	43 [41; 64]	0,78 [0,49; 1,24] 0,2915	NE
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	24/64 (37,5)	267 [90; NE]	25/64 (39,1)	176 [50; NE]	0,56 [0,31; 1,03] 0,0608	NE
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	35/63 (55,6)	78 [50; 160]	24/62 (38,7)	113 [50; NE]	1,31 [0,77; 2,24] 0,3207	0,9998
Nein	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						
Ja	24/64 (37,5)	244 [106; NE]	36/65 (55,4)	69 [43; 85]	0,36 [0,20; 0,64] <0,0001	1,0000
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	19 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit Anthrazyklin						NE

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Ja	14/64 (21,9)	NE [NE; NE]	9/65 (13,8)	NE [113; NE]	1,18 [0,50; 2,80] 0,6999	
Nein	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	NE	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	14/22 (63,6)	86 [64; 197]	13/20 (65,0)	43 [29; 50]	0,29 [0,10; 0,84] 0,0167	0,3730
Nein	20/43 (46,5)	165 [44; NE]	23/46 (50,0)	64 [50; 176]	0,76 [0,40; 1,45] 0,4071	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	11/22 (50,0)	86 [29; NE]	11/20 (55,0)	43 [26; NE]	0,64 [0,24; 1,71] 0,371	0,5139
Nein	19/43 (44,2)	239 [50; NE]	27/45 (60,0)	64 [43; 77]	0,51 [0,27; 0,95] 0,0306	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	15/22 (68,2)	48 [29; 72]	14/20 (70,0)	41 [22; 49]	0,70 [0,31; 1,62] 0,4094	0,9600
Nein	23/43 (53,5)	75 [43; 351]	28/46 (60,9)	50 [43; 69]	0,78 [0,44; 1,41] 0,415	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	9/22 (40,9)	260 [48; NE]	8/20 (40,0)	NE [43; NE]	0,45 [0,14; 1,46] 0,1772	0,6370
Nein	15/43 (34,9)	267 [90; NE]	17/45 (37,8)	176 [50; NE]	0,59 [0,28; 1,27] 0,1764	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	11/22 (50,0)	65 [43; NE]	9/20 (45,0)	113 [41; NE]	1,45 [0,54; 3,87] 0,4549	0,8836
Nein	25/42 (59,5)	78 [43; 106]	16/43 (37,2)	197 [50; NE]	1,32 [0,69; 2,54] 0,3982	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	13/22 (59,1)	127 [29; 244]	11/20 (55,0)	64 [29; 113]	0,41 [0,13; 1,25] 0,108	0,2172
Nein	11/43 (25,6)	NE [155; NE]	26/46 (56,5)	69 [43; 107]	0,25 [0,12; 0,53] <0,0001	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit Gemcitabin						
Ja	5/22 (22,7)	NE [43; NE]	6/20 (30,0)	113 [43; NE]	0,60 [0,13; 2,66] 0,4956	0,0469
Nein	9/43 (20,9)	NE [135; NE]	3/45 (6,7)	NE [NE; NE]	2,38 [0,62; 9,18] 0,1953	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	11/19 (57,9)	113 [64; 197]	10/15 (66,7)	43 [23; NE]	0,32 [0,09; 1,07] 0,0537	0,2047
Nein	23/46 (50,0)	113 [43; NE]	26/51 (51,0)	64 [43; 176]	0,74 [0,41; 1,34] 0,317	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	9/19 (47,4)	176 [29; NE]	7/15 (46,7)	44 [42; NE]	0,79 [0,23; 2,64] 0,7002	0,3975
Nein	21/46 (45,7)	134 [50; NE]	31/50 (62,0)	50 [43; 69]	0,51 [0,29; 0,92] 0,022	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	13/19 (68,4)	48 [23; 72]	10/15 (66,7)	43 [22; 49]	0,68 [0,25; 1,85] 0,4433	0,8590
Nein	25/46 (54,3)	75 [43; 351]	32/51 (62,7)	50 [40; 69]	0,77 [0,44; 1,33] 0,3414	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	8/19 (42,1)	260 [45; NE]	5/15 (33,3)	NE [43; NE]	0,60 [0,15; 2,47] 0,4768	0,9220
Nein	16/46 (34,8)	267 [165; NE]	20/50 (40,0)	88 [50; NE]	0,53 [0,26; 1,09] 0,079	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	10/19 (52,6)	50 [43; NE]	5/15 (33,3)	NE [41; NE]	1,56 [0,45; 5,40] 0,4813	0,4920
Nein	26/45 (57,8)	78 [43; 160]	20/48 (41,7)	99 [50; NE]	1,16 [0,63; 2,12] 0,6369	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	11/19 (57,9)	127 [29; 321]	9/15 (60,0)	43 [29; 78]	0,16 [0,03; 0,77] 0,0115	0,7477
Nein	13/46 (28,3)	NE [106; NE]	28/51 (54,9)	77 [43; 113]	0,31 [0,16; 0,63] <0,0001	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit Taxan						
Ja	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	50 [29; NE]	0,35 [0,06; 1,98] 0,2227	0,0223
Nein	11/46 (23,9)	NE [135; NE]	4/50 (8,0)	NE [113; NE]	2,24 [0,69; 7,24] 0,1656	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	19/42 (45,2)	148 [64; NE]	22/41 (53,7)	57 [42; 176]	0,56 [0,28; 1,10] 0,0885	0,9269
Nein	15/23 (65,2)	71 [43; 448]	14/25 (56,0)	50 [42; NE]	0,65 [0,30; 1,43] 0,2829	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	14/42 (33,3)	239 [78; NE]	24/40 (60,0)	50 [43; 69]	0,39 [0,19; 0,80] 0,0075	0,1830
Nein	16/23 (69,6)	50 [43; 372]	14/25 (56,0)	50 [28; NE]	0,68 [0,29; 1,59] 0,3741	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	23/42 (54,8)	71 [29; 351]	27/41 (65,9)	43 [34; 64]	0,81 [0,45; 1,46] 0,4807	0,7046
Nein	15/23 (65,2)	71 [43; 125]	15/25 (60,0)	43 [29; NE]	0,82 [0,37; 1,83] 0,6292	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	13/42 (31,0)	315 [165; NE]	19/41 (46,3)	57 [43; NE]	0,34 [0,15; 0,78] 0,0083	0,0366
Nein	11/23 (47,8)	90 [48; NE]	6/24 (25,0)	NE [50; NE]	1,62 [0,56; 4,69] 0,3665	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	26/41 (63,4)	64 [43; 90]	18/38 (47,4)	56 [24; NE]	1,01 [0,53; 1,93] 0,9665	0,4377
Nein	10/23 (43,5)	160 [45; NE]	7/25 (28,0)	NE [50; NE]	2,00 [0,70; 5,73] 0,1877	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	16/42 (38,1)	155 [95; NE]	24/41 (58,5)	69 [42; 85]	0,34 [0,16; 0,70] 0,0023	0,6959
Nein	8/23 (34,8)	244 [50; 244]	13/25 (52,0)	64 [43; NE]	0,36 [0,13; 0,97] 0,0361	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit Trabectedin						
Ja	11/42 (26,2)	NE [127; NE]	3/40 (7,5)	NE [113; NE]	2,44 [0,63; 9,43] 0,184	0,0412
Nein	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	6/25 (24,0)	NE [50; NE]	0,35 [0,08; 1,47] 0,1367	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	28/51 (54,9)	113 [44; 386]	27/45 (60,0)	50 [42; 64]	0,58 [0,32; 1,04] 0,067	0,5365
Nein	6/14 (42,9)	71 [50; NE]	9/21 (42,9)	64 [42; NE]	0,78 [0,26; 2,32] 0,6494	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	23/51 (45,1)	239 [48; NE]	27/44 (61,4)	50 [43; 77]	0,49 [0,27; 0,90] 0,0193	0,4873
Nein	7/14 (50,0)	78 [29; NE]	11/21 (52,4)	44 [34; NE]	0,66 [0,24; 1,77] 0,4032	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	28/51 (54,9)	72 [43; 351]	28/45 (62,2)	43 [29; 69]	0,69 [0,39; 1,21] 0,1916	0,2859
Nein	10/14 (71,4)	43 [22; 86]	14/21 (66,7)	43 [34; 65]	0,92 [0,36; 2,29] 0,85	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	20/51 (39,2)	267 [90; NE]	20/44 (45,5)	57 [43; NE]	0,44 [0,22; 0,87] 0,0164	0,1673
Nein	4/14 (28,6)	NE [43; NE]	5/21 (23,8)	NE [44; NE]	1,09 [0,24; 4,81] 0,9136	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	27/51 (52,9)	72 [45; 204]	19/43 (44,2)	99 [43; NE]	1,07 [0,58; 1,98] 0,8278	0,3114
Nein	9/13 (69,2)	88 [43; 160]	6/20 (30,0)	NE [41; NE]	1,30 [0,38; 4,40] 0,6755	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	21/51 (41,2)	244 [95; NE]	28/45 (62,2)	50 [42; 78]	0,38 [0,21; 0,71] 0,0017	0,9232
Nein	3/14 (21,4)	NE [50; NE]	9/21 (42,9)	78 [43; 107]	0,24 [0,05; 1,17] 0,0582	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit Ifosfamid						
Ja	13/51 (25,5)	NE [135; NE]	7/44 (15,9)	NE [99; NE]	1,18 [0,46; 3,07] 0,7272	0,5778
Nein	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	0,83 [0,07; 9,85] 0,8807	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	3/4 (75,0)	197 [29; 386]	3/6 (50,0)	176 [21; 176]	0,00 [0,00; NE] 0,3621	0,9389
Nein	31/61 (50,8)	106 [64; 448]	33/60 (55,0)	50 [43; 64]	0,60 [0,35; 1,01] 0,0532	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	386 [29; NE]	4/6 (66,7)	77 [22; 176]	0,00 [0,00; NE] 0,1823	0,9850
Nein	28/61 (45,9)	134 [50; NE]	34/59 (57,6)	50 [43; 65]	0,54 [0,32; 0,91] 0,0198	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	3/4 (75,0)	43 [29; 43]	5/6 (83,3)	77 [22; 176]	1,14 [0,10; 12,66] 0,9165	0,1653
Nein	35/61 (57,4)	71 [43; 134]	37/60 (61,7)	43 [40; 57]	0,71 [0,44; 1,15] 0,157	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	290.5 [260; 321]	1/6 (16,7)	176 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,4636
Nein	22/61 (36,1)	267 [90; NE]	24/59 (40,7)	57 [43; NE]	0,50 [0,27; 0,93] 0,0254	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	1/4 (25,0)	NE [176; NE]	3/6 (50,0)	197 [22; 197]	0,00 [0,00; NE] 0,3621	0,4862
Nein	35/60 (58,3)	65 [45; 106]	22/57 (38,6)	99 [50; NE]	1,32 [0,76; 2,29] 0,3153	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	2/4 (50,0)	321 [23; 321]	6/6 (100,0)	49.5 [22; 107]	0,00 [0,00; NE] 0,0969	0,1905
Nein	22/61 (36,1)	244 [106; NE]	31/60 (51,7)	64 [43; 113]	0,40 [0,22; 0,72] 0,0017	
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie						
Ja	1/4 (25,0)	NE [43; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	>99,0 [0,00; NE] 0,0833	0,9924
Nein	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3)	NE [113; NE]	0,99 [0,41; 2,39] 0,9876	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	10/19 (52,6)	64 [43; NE]	14/29 (48,3)	64 [42; 240]	0,78 [0,31; 1,97] 0,6058	0,2613
Nein	24/46 (52,2)	113 [65; 448]	22/37 (59,5)	50 [28; 64]	0,53 [0,28; 1,00] 0,046	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	12/19 (63,2)	50 [43; 239]	14/29 (48,3)	64 [43; NE]	1,26 [0,54; 2,97] 0,5894	0,0106
Nein	18/46 (39,1)	372 [86; NE]	24/36 (66,7)	44 [28; 65]	0,36 [0,19; 0,69] 0,0014	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	12/19 (63,2)	43 [24; 71]	20/29 (69,0)	42 [34; 77]	1,12 [0,50; 2,52] 0,7832	0,3243
Nein	26/46 (56,5)	75 [43; 351]	22/37 (59,5)	50 [29; 69]	0,74 [0,41; 1,36] 0,3374	
Emotionales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	11/19 (57,9)	50 [44; 321]	7/29 (24,1)	NE [56; NE]	1,57 [0,57; 4,36] 0,3796	0,0008
Nein	13/46 (28,3)	315 [260; NE]	18/36 (50,0)	50 [42; 176]	0,20 [0,08; 0,49] <0,0001	
Kognitives Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	12/18 (66,7)	88 [29; 160]	10/28 (35,7)	113 [43; NE]	1,71 [0,69; 4,26] 0,2447	0,3030
Nein	24/46 (52,2)	72 [50; NE]	15/35 (42,9)	99 [43; 197]	1,05 [0,54; 2,04] 0,889	
Soziales Funktionsniveau; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						
Ja	6/19 (31,6)	321 [71; 321]	17/29 (58,6)	77 [43; 107]	0,26 [0,08; 0,80] 0,0125	0,6700
Nein	18/46 (39,1)	244 [95; NE]	20/37 (54,1)	43 [29; NE]	0,46 [0,23; 0,90] 0,021	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Finanzielle Schwierigkeiten; Vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie						0,5677
Ja	5/19 (26,3)	NE [43; NE]	4/29 (13,8)	NE [113; NE]	1,98 [0,52; 7,55] 0,3082	
Nein	9/46 (19,6)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9)	NE [99; NE]	1,00 [0,32; 3,10] 0,9963	
Globaler Gesundheitsstatus/QoL (revidiert); AJCC Score						0,1684
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Hoch	19/35 (54,3)	106 [64; 197]	21/35 (60,0)	43 [28; 64]	0,42 [0,20; 0,89] 0,0195	
Moderat	15/30 (50,0)	148 [43; NE]	14/30 (46,7)	64 [50; 240]	0,92 [0,41; 2,02] 0,8291	
Physisches Funktionsniveau (revidiert); AJCC Score						0,2333
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Hoch	18/35 (51,4)	106 [45; 386]	26/35 (74,3)	43 [40; 50]	0,42 [0,21; 0,83] 0,0108	
Moderat	12/30 (40,0)	372 [44; NE]	12/29 (41,4)	86 [43; NE]	0,99 [0,42; 2,31] 0,9792	
Rollen Funktionsniveau (revidiert); AJCC Score						0,3565
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	
Hoch	19/35 (54,3)	72 [29; NE]	24/35 (68,6)	43 [40; 64]	0,61 [0,32; 1,19] 0,1472	
Moderat	19/30 (63,3)	65 [29; 134]	17/30 (56,7)	50 [34; 88]	0,99 [0,49; 1,99] 0,9842	
Emotionales Funktionsniveau; AJCC Score						0,8748
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		
Hoch	13/35 (37,1)	260 [85; NE]	13/34 (38,2)	176 [43; 176]	0,51 [0,21; 1,20] 0,1172	
Moderat	11/30 (36,7)	267 [84; NE]	12/30 (40,0)	88 [43; NE]	0,44 [0,16; 1,21] 0,105	
Kognitives Funktionsniveau; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,2667
Hoch	21/34 (61,8)	50 [43; 176]	18/35 (51,4)	55 [29; 197]	1,02 [0,53; 1,97] 0,9545	
Moderat	15/30 (50,0)	90 [64; NE]	6/27 (22,2)	NE [56; NE]	2,93 [0,90; 9,58] 0,0655	
Soziales Funktionsniveau; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	1/1 (100,0)	22 [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,1457
Hoch	13/35 (37,1)	244 [106; NE]	20/35 (57,1)	50 [43; 107]	0,29 [0,13; 0,66] 0,0018	
Moderat	11/30 (36,7)	155 [71; NE]	16/30 (53,3)	78 [43; 149]	0,50 [0,21; 1,19] 0,1116	
Finanzielle Schwierigkeiten; AJCC Score						
Fehlend	0/0 (0,0)	NE [NE; NE]	0/1 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE	0,2830
Hoch	8/35 (22,9)	NE [135; NE]	6/34 (17,6)	NE [113; NE]	0,73 [0,24; 2,24] 0,5767	
Moderat	6/30 (20,0)	NE [NE; NE]	3/30 (10,0)	NE [99; NE]	1,81 [0,39; 8,40] 0,4414	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert	p-Wert Int.
	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]	Ereignisse/N (%)	Median [95 % KI]		

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, für die sowohl der Baseline-Wert als auch mindestens ein weiterer Wert im Zeitverlauf vorhanden waren; NE: Not estimable (nicht berechenbar); PS: Performance Status; QoL: Quality of Life

Region 1: USA und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel; Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien

1 Verschlechterung der Symptome, definiert als eine Reduzierung der Scores um zehn Punkte ab Baseline.

2 Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), EribulinSTS_QoL_Tables_tte-FAS_deutsch_v2.docx, Tabelle 4.1- QLQ-C30, Quality of Life, S. 6 – 25.

Funktionsklasse globaler Gesundheitsstatus

Es ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ethnische Herkunft" (p-Wert: 0,0429). Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergeben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Ethnie" (p-Wert: 0,1103) und „AJCC Score" (p-Wert: 0,1684).

Signifikante und klinisch relevante Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen „ethnische Herkunft nicht hispanisch oder Lateinamerikaner" (HR=0,39; 95 %–KI [0,20; 0,75]) und „hoher AJCC Score" (HR=0,42; 95 %–KI [0,20; 0,89]). Signifikante Nachteile für Eribulin zeigten sich nicht. In allen anderen Subgruppen lagen keine signifikanten Effekte vor.

Dies entsprach den Ergebnissen der Gesamtanalyse (HR=0,62; 95 %–KI [0,38; 1,03], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse physisches Funktionsniveau

Es ergab sich ein Beleg (p-Wert < 0,05) für die Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie" (p-Wert: 0,0106). Des Weiteren ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht" (p-Wert: 0,0991), „Ethnie" (p-Wert: 0,1795), „ethnische Herkunft" (p-Wert: 0,1631) und „vorherige Behandlung mit Trabectedin" (p-Wert: 0,1830) Hinweise auf Interaktion.

Signifikante Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen „Männer“ (HR=0,41; 95 %–KI [0,20; 0,88]), „Kaukasier“ (HR=0,47; 95 %–KI [0,26; 0,86]), „ethnische Herkunft nicht hispanisch oder Lateinamerikaner“ (HR=0,39; 95 %–KI [0,21; 0,74]), „vorherige Behandlung mit Trabectedin“ (HR=0,39; 95 %–KI [0,19; 0,80]) und „mit anderen Krebs-Therapien“ (HR=0,36; 95 %–KI [0,19; 0,69]). Signifikante Nachteile für Eribulin zeigten sich nicht. In allen anderen Subgruppen lagen keine signifikanten Effekte vor.

Dies entsprach insgesamt dem signifikanten Vorteil für Eribulin in der Gesamtanalyse (HR=0,55; 95 %–KI [0,33; 0,91], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse Rollen Funktionsniveau

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Geschlecht“ (p-Wert: 0,1002) und „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,1653).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=0,76; 95 %–KI [0,48; 1,21], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse emotionales Funktionsniveau

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (p-Wert: 0,0008) und „vorherige Behandlung mit Trabectedin“ (p-Wert: 0,0366). Des Weiteren ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1575), „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: 0,1357) und „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (p-Wert: 0,1673) Hinweise auf Interaktion.

Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen „Region 2“ (HR=0,32; 95 %–KI [0,13; 0,79]), „Alter <65 Jahre“ (HR=0,47; 95 %–KI [0,25; 0,89]), ECOG PS „0“ (HR=0,26; 95 %–KI [0,08; 0,88]), „vorherige Behandlung mit Trabectedin“ (HR=0,34; 95 %–KI [0,15; 0,78]), „vorherige Behandlung mit Ifosfamid“ (HR=0,44; 95 %–KI [0,22; 0,87]) und „ohne vorherige Behandlung mit anderer Krebs-Therapie“ (HR=0,20; 95 %–KI [0,08; 0,49]). Signifikante Nachteile für Eribulin zeigten sich nicht. In allen anderen Subgruppen lagen keine signifikanten Effekte vor.

Dies entsprach insgesamt dem numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil für Eribulin in der Gesamtanalyse (HR=0,56; 95 %–KI [0,30; 1,02], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse kognitives Funktionsniveau

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1553) und „ECOG PS zu Baseline“ (p-Wert: 0,1570).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=1,29; 95 %–KI [0,76; 2,18], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse soziales Funktionsniveau

Es ergab sich kein Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion ergaben sich jeweils zwischen der Behandlung und den Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,1235), „geografische Region“ (p-Wert: 0,1020), „vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (p-Wert: 0,1905) und „AJCC Score“ (p-Wert: 0,1457).

Signifikante Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen „Region 1“ (HR=0,17; 95 %–KI [0,05; 0,53]), „Region 2“ (HR=0,41; 95 %–KI [0,19; 0,89]), „zwei vorangegangene Regime für fortgeschrittenes WTS“ (HR=0,28; 95 %–KI [0,12; 0,63]), „mehr als zwei vorangegangene Regime für fortgeschrittenes WTS“ (HR=0,45; 95 %–KI [0,20; 0,99]), „ohne vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie“ (HR=0,40; 95 %–KI [0,22; 0,72]) und „hoher AJCC Score“ (HR=0,29; 95 %–KI [0,13; 0,66]). Signifikante Nachteile für Eribulin zeigten sich nicht. In allen anderen Subgruppen zeigten sich numerische, aber nicht signfikante Vorteile für Eribulin.

Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=0,35; 95 %–KI [0,20; 0,62], vgl. Tabelle 4-41).

Funktionsklasse finanzielle Schwierigkeiten

Es ergaben sich Belege für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „vorherige Behandlung mit Taxan“ (p-Wert: 0,0223), „Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0469) und „Trabectedin“ (p-Wert: 0,0412). Es ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=1,16; 95 %–KI [0,49; 2,74]; p=0,7386, vgl. Tabelle 4-41).

Zusammenfassung - Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC-QLQ-C30

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 ergaben sich keine Hinweise auf systematische Effekte von Subgruppen in mehreren Funktionsklassen. Die in den Subgruppen gefundenen Signale für Effektmodifikationen werden als Zufallsbefunde eingestuft und haben damit keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – RCT – Verträglichkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE und an der Inzidenzrate des UE in der Studie 309 wiedergegeben.

Für die UEs febrile Neutropenie, periphere Neuropathie, Alopezie und Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 und 4 werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Ereigniszahl in mindestens einem Behandlungsarm sehr gering ist (definiert als Ereignisse < 10, siehe Tabelle 4-50).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (in Tagen)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignis–se[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE; Altersgruppe						
< 65	54/54	3,0 [2,0; 6,0]	51/54	5,5 [3,0; 8,0]	1,32 [0,88; 1,98]	0,0368
>= 65	16/16	7,5 [2,0; 9,0]	18/18	2,5 [1,0; 3,0]	0,75 [0,32; 1,78]	
UE; Geschlecht						
Weiblich	32/32	3,0 [2,0; 5,0]	21/21	3,0 [2,0; 7,0]	1,26 [0,65; 2,47]	0,8633
Männlich	38/38	6,5 [2,0; 9,0]	48/51	4,0 [3,0; 8,0]	0,95 [0,60; 1,52]	
UE; Ethnie						
Kaukasier	51/51	7,0 [3,0; 9,0]	49/51	4,0 [2,0; 8,0]	0,87 [0,58; 1,32]	0,0102
Nicht-Kaukasier	6/6	2,0 [1,0; 7,0]	7/7	4,0 [1,0; 9,0]	2,04 [0,39; 10,66]	
Nicht berichtet	13/13	2,0 [1,0; 2,0]	13/14	3,0 [2,0; 13,0]	2,90 [1,19; 7,09]	
UE; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8/8	14,5 [1,0; 24,0]	8/8	3,5 [1,0; 10,0]	0,18 [0,04; 0,91]	0,0084
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	49/49	4,0 [2,0; 8,0]	48/50	4,0 [3,0; 8,0]	1,07 [0,70; 1,63]	
Nicht berichtet	13/13	2,0 [1,0; 2,0]	13/14	3,0 [2,0; 13,0]	2,90 [1,19; 7,09]	
UE; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	38/38	5,0 [2,0; 8,0]	39/41	4,0 [2,0; 7,0]	1,10 [0,69; 1,77]	0,9218
>2	32/32	3,0 [2,0; 7,0]	30/31	4,0 [2,0; 8,0]	1,07 [0,64; 1,80]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignis–se[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE; Region						
USA und Kanada	24/24	7,0 [2,0; 9,0]	25/25	3,0 [2,0; 7,0]	0,63 [0,35; 1,14]	0,1308
Westeuropa, Australien und Israel	36/36	3,0 [2,0; 6,0]	36/37	4,0 [3,0; 8,0]	1,53 [0,95; 2,48]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	10/10	2,5 [1,0; 13,0]	8/10	4,5 [1,0; 9,0]	1,19 [0,47; 3,05]	
UE; ECOG PS zu Baseline						
0	35/35	3,0 [2,0; 6,0]	23/24	3,5 [2,0; 9,0]	1,08 [0,61; 1,91]	0,5584
1	33/33	3,0 [2,0; 7,0]	40/42	3,5 [2,0; 7,0]	1,16 [0,70; 1,92]	
2	2/2	36,5 [8,0; 65,0]	6/6	8,5 [1,0; 23,0]	1,00 [0,06; 15,99]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	69/69	3,0 [2,0; 7,0]	68/71	4,0 [3,0; 7,0]	1,12 [0,79; 1,59]	0,0276
Nein	1/1	22,0 [NE; NE]	1/1	1,0 [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	23/23	4,0 [2,0; 8,0]	22/22	3,5 [2,0; 9,0]	0,85 [0,44; 1,64]	0,3284
Nein	47/47	3,0 [2,0; 7,0]	47/50	4,0 [3,0; 8,0]	1,19 [0,76; 1,85]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	54/54	3,0 [2,0; 7,0]	46/47	3,0 [2,0; 8,0]	1,09 [0,72; 1,66]	0,8568
Nein	16/16	5,5 [2,0; 8,0]	23/25	4,0 [2,0; 8,0]	1,03 [0,50; 2,11]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	20/20	4,0 [2,0; 8,0]	17/18	3,5 [2,0; 7,0]	0,89 [0,38; 2,05]	0,4291
Nein	50/50	3,5 [2,0; 7,0]	52/54	4,0 [3,0; 8,0]	1,23 [0,81; 1,88]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	44/44	4,0 [2,0; 7,0]	44/45	5,0 [3,0; 8,0]	1,09 [0,67; 1,76]	0,7180
Nein	26/26	2,5 [2,0; 8,0]	25/27	3,0 [2,0; 6,0]	1,06 [0,58; 1,97]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	4/4	5,5 [2,0; 22,0]	6/6	3,0 [1,0; 6,0]	0,65 [0,07; 6,60]	0,2118

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignis–se[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Nein	66/66	3,5 [2,0; 7,0]	63/66	4,0 [3,0; 8,0]	1,18 [0,82; 1,70]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	22/22	3,0 [2,0; 7,0]	31/33	3,0 [2,0; 5,0]	0,87 [0,45; 1,69]	0,7164
Nein	48/48	4,0 [2,0; 8,0]	38/39	7,0 [2,0; 9,0]	1,02 [0,64; 1,62]	
UE; AJCC Score						
Hoch	38/38	5,5 [3,0; 8,0]	38/39	3,0 [2,0; 7,0]	0,89 [0,54; 1,48]	0,2448
Moderat	32/32	2,0 [2,0; 6,0]	30/32	5,0 [3,0; 9,0]	1,65 [0,92; 2,98]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status;
UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2A, S. 186 - 194

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE wurden nur ergänzend dargestellt, da dieser Endpunkt nicht für die Herleitung eines Zusatznutzens verwendet wurde.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
< 65	34/54	59,5 [18,0; 109,0]	26/54	113,0 [27,0; NE]	1.46 [0.86, 2.46]	0,5378
>= 65	10/16	46,5 [14,0; NE]	11/18	44,0 [22,0; NE]	0.79 [0.30, 2.09]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	19/32	69,5 [16,0; 442,0]	13/21	44,0 [21,0; 113,0]	0,95 [0,45; 2,01]	0,1470
Männlich	25/38	49,5 [16,0; 135,0]	24/51	81,0 [23,0; NE]	1,46 [0,81; 2,62]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	29/51	97,0 [20,0; 442,0]	26/51	81,0 [27,0; 143,0]	1,03 [0,59; 1,79]	0,0157
Nicht-Kaukasier	6/6	14,5 [5,0; 41,0]	2/7	NE [13,0; NE]	2,96 [0,48;18,35]	
Nicht berichtet	9/13	43,0 [14,0; 109,0]	9/14	27,0 [15,0; NE]	1,00 [0,38; 2,62]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/8	92,0 [15,0; 135,0]	2/8	NE [15,0; NE]	6,04 [0,68;53,31]	0,6993
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	30/49	50,0 [16,0; 442,0]	26/50	81,0 [27,0; 143,0]	1,13 [0,65; 1,96]	
Nicht berichtet	9/13	43,0 [14,0; 109,0]	9/14	27,0 [15,0; NE]	1,00 [0,38; 2,62]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	27/38	42,0 [15,0; 102,0]	17/41	NE [43,0; NE]	2,00 [1,08; 3,73]	0,0360
>2	17/32	96,0 [16,0; NE]	20/31	44,0 [22,0; 113,0]	0,70 [0,36; 1,36]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	15/24	45,0 [15,0; NE]	12/25	72,5 [23,0; NE]	1,54 [0,71; 3,35]	0,2426
Westeuropa, Australien und Israel	21/36	70,0 [18,0; 176,0]	23/37	44,0 [22,0; 143,0]	0,87 [0,47; 1,60]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	8/10	62,5 [14,0; 442,0]	2/10	NE [15,0; NE]	4,05 [0,82; 19,86]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	20/35	96,0 [18,0; 442,0]	13/24	93,5 [22,0; 143,0]	0,78 [0,37; 1,65]	0,2554
1	22/33	37,0 [15,0; 109,0]	18/42	113,0 [43,0; NE]	1,99 [1,05; 3,77]	
2	2/2	56,0 [10,0; 102,0]	6/6	19,5 [7,0; 64,0]	1,00 [0,06; 15,99]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	44/69	49,0 [16,0; 109,0]	37/71	64,0 [27,0; NE]	1,24 [0,79; 1,94]	0,9999
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	14/23	43,0 [15,0; NE]	13/22	35,0 [16,0; NE]	0,83 [0,34; 2,01]	0,3701
Nein	30/47	70,0 [18,0; 109,0]	24/50	113,0 [44,0; NE]	1,26 [0,73; 2,19]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	35/54	49,5 [16,0; 135,0]	26/47	81,0 [23,0; 143,0]	1,12 [0,66; 1,90]	0,8042
Nein	9/16	76,0 [14,0; NE]	11/25	64,0 [44,0; NE]	0,96 [0,37; 2,52]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	12/20	46,5 [15,0; NE]	9/18	44,0 [20,0; NE]	1,94 [0,65; 5,75]	0,8035
Nein	32/50	59,5 [18,0; 109,0]	28/54	81,0 [27,0; NE]	1,20 [0,71; 2,02]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	27/44	49,5 [16,0; 176,0]	26/45	64,0 [23,0; 143,0]	0,98 [0,55; 1,75]	0,3979
Nein	17/26	55,5 [15,0; 442,0]	11/27	NE [21,0; NE]	2,09 [0,89; 4,88]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	3/4	17,5 [3,0; NE]	3/6	113,0 [44,0; NE]	194E6 [0,00; NE]	0,1570
Nein	41/66	60,0 [18,0; 135,0]	34/66	64,0 [23,0; NE]	1,18 [0,74; 1,89]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	11/22	109,0 [15,0; NE]	19/33	51,0 [23,0; NE]	0,79 [0,36; 1,73]	0,2368
Nein	33/48	40,0 [16,0; 102,0]	18/39	113,0 [22,0; 143,0]	1,47 [0,81; 2,69]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	25/38	23,5 [15,0; 135,0]	20/39	81,0 [23,0; NE]	1,50 [0,81; 2,77]	0,4817
Moderat	19/32	102,0 [23,0; 442,0]	16/32	64,0 [23,0; NE]	1,03 [0,51; 2,09]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.1A, S. 60 - 68

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom in der Studie 309 zeigten sich Belege (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,0360) und „Ethnie“ (p-Wert: 0,0157). Des Weiteren ergaben sich Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ (p-Wert: 0,1470) und „vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie“ (p-Wert: 0,1570).

Signifikante Vorteile für Eribulin zeigten sich in den Subgruppen nicht. Signifikante Nachteile zeigten sich in der Subgruppe mit zwei vorangegangenen Regimen für fortgeschrittenes WTS (HR=2,00, 95 %-KI [1,08; 3,73]). Mit mehr als zwei vorangegangenen Regimen zeigte sich ein numerischer Vorteil für Eribulin (HR=0,70, 95 %-KI [0,36; 1,36]). Aufgrund dieser gegenläufigen Effekte wird ein zufälliger Effekt in dieser Subgruppe angenommen.

Insgesamt zeigte sich ein einheitliches Bild im Vergleich zur Gesamtanalyse (HR=1,24, 95 %-KI [0,79; 1,94], vgl. Tabelle 4-50).

Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE (in Tagen)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
SUE; Altersgruppe						
< 65	17/54	442,0 [135,0; NE]	17/54	NE [NE; NE]	0,83 [0,41; 1,70]	0,8197
>= 65	5/16	NE [70,0; NE]	5/18	NE [86,0; NE]	0,71 [0,17; 2,99]	
SUE; Geschlecht						
Weiblich	10/32	317,0 [148,0; NE]	6/21	NE [49,0; NE]	0,55 [0,17; 1,75]	0,7441
Männlich	12/38	NE [97,0; NE]	16/51	NE [86,0; NE]	0,99 [0,46; 2,13]	
SUE; Ethnie						
Kaukasier	18/51	317,0 [103,0; NE]	15/51	NE [88,0; NE]	0,92 [0,44; 1,90]	0,6151
Nicht-Kaukasier	1/6	NE [4,0; NE]	2/7	NE [25,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
Nicht berichtet	3/13	NE [148,0; NE]	5/14	NE [12,0; NE]	0,44 [0,10; 1,95]	
SUE; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	2/8	NE [23,0; NE]	3/8	NE [15,0; NE]	1,00 [0,13; 7,51]	0,4372
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	17/49	442,0 [103,0; NE]	14/50	NE [88,0; NE]	1,02 [0,48; 2,16]	
Nicht berichtet	3/13	NE [148,0; NE]	5/14	NE [12,0; NE]	0,44 [0,10; 1,95]	
SUE; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	16/38	317,0 [97,0; 442,0]	11/41	NE [NE; NE]	1,21 [0,54; 2,71]	0,0684
>2	6/32	NE [NE; NE]	11/31	NE [49,0; NE]	0,41 [0,15; 1,12]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
SUE; Region						
USA und Kanada	8/24	317,0 [70,0; NE]	9/25	88,0 [86,0; NE]	0,66 [0,24; 1,84]	0,8970
Westeuropa, Australien und Israel	10/36	NE [148,0; NE]	11/37	NE [NE; NE]	0,78 [0,33; 1,87]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	4/10	442,0 [23,0; 442,0]	2/10	NE [9,0; NE]	1,32 [0,22; 7,96]	
SUE; ECOG PS zu Baseline						
0	9/35	442,0 [317,0; 442,0]	9/24	NE [37,0; NE]	0,39 [0,14; 1,13]	0,1936
1	11/33	NE [135,0; NE]	11/42	NE [88,0; NE]	1,07 [0,45; 2,52]	
2	2/2	47,5 [10,0; 85,0]	2/6	NE [7,0; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	22/69	442,0 [148,0; NE]	22/71	NE [88,0; NE]	0,78 [0,42; 1,45]	0,9999
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	6/23	NE [135,0; NE]	10/22	86,0 [25,0; NE]	0,27 [0,08; 0,92]	0,0805
Nein	16/47	317,0 [103,0; NE]	12/50	NE [NE; NE]	1,06 [0,48; 2,33]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	17/54	442,0 [135,0; NE]	14/47	NE [88,0; NE]	0,77 [0,36; 1,64]	0,9640
Nein	5/16	NE [59,0; NE]	8/25	NE [44,0; NE]	0,45 [0,12; 1,73]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	5/20	NE [135,0; NE]	8/18	86,0 [25,0; NE]	0,36 [0,09; 1,45]	0,1094
Nein	17/50	317,0 [148,0; NE]	14/54	NE [NE; NE]	1,03 [0,49; 2,17]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	11/44	NE [317,0; NE]	15/45	NE [88,0; NE]	0,52 [0,22; 1,21]	0,2027
Nein	11/26	442,0 [70,0; 442,0]	7/27	NE [86,0; NE]	1,16 [0,40; 3,36]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	NE [3,0; NE]	2/6	NE [86,0; NE]	194E6 [0,00; NE]	0,2503
Nein	20/66	442,0 [148,0; NE]	20/66	NE [NE; NE]	0,72 [0,37; 1,38]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	5/22	317,0 [148,0; 317,0]	10/33	NE [86,0; NE]	0,46 [0,14; 1,52]	0,6741
Nein	17/48	442,0 [103,0; NE]	12/39	NE [NE; NE]	0,82 [0,37; 1,81]	
SUE; AJCC Score						
Hoch	12/38	NE [103,0; NE]	13/39	NE [88,0; NE]	0,77 [0,34; 1,74]	0,7740
Moderat	10/32	317,0 [148,0; 442,0]	9/32	NE [86,0; NE]	0,61 [0,22; 1,69]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.2A, S. 78 - 86

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die Population der Patienten mit Liposarkom in der Studie 309 ergab sich kein Beleg zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen.

Es ergaben sich Hinweise (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,20) auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" (p-Wert: 0,0684), „ECOG PS zu Baseline" (p-Wert: 0,1936), „vorherige Behandlung mit Gemcitabin" (p-Wert: 0,0805) und „vorherige Behandlung mit Taxan" (p-Wert: 0,1094).

Signifikante Vorteile für Eribulin zeigten sich in der Subgruppe „mit vorheriger Anti-Krebs Therapie Gemcitabin“ (HR=0,27, 95 %-KI [0,08; 0,92]). Signifikante Nachteile für Eribulin fanden sich nicht.

Damit bestätigt sich insgesamt das Ergebnis der Gesamtanalyse (HR=0,78, 95 %-KI [0,42; 1,46], vgl. Tabelle 4-50).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE. das zum Therapieabbruch führte (in Tagen)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, die zum Therapieabbruch führten für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE, die zum Therapieabbruch führten; Altersgruppe						
< 65	2/54	NE [442,0; NE]	3/54	NE [NE; NE]	0,15 [0,01; 1,61]	0,1742
>= 65	3/16	NE [204,0; NE]	1/18	NE [77,0; NE]	1,46 [0,12;17,08]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Geschlecht						
Weiblich	4/32	NE [204,0; NE]	1/21	NE [NE; NE]	0,64 [0,04;10,26]	0,2644
Männlich	1/38	NE [NE; NE]	3/51	NE [NE; NE]	0,39 [0,04; 3,98]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Ethnie						
Kaukasier	5/51	NE [442,0; NE]	3/51	NE [NE; NE]	0,56 [0,11; 2,98]	1,000
Nicht-Kaukasier	0/6	NE [NE; NE]	0/7	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Nicht berichtet	0/13	NE [NE; NE]	1/14	NE [55,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	NE [NE; NE]	0/8	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	1,000
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/49	NE [442,0; NE]	3/50	NE [NE; NE]	0,66 [0,12; 3,57]	
Nicht berichtet	0/13	NE [NE; NE]	1/14	NE [55,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	2/38	NE [442,0; NE]	2/41	NE [NE; NE]	0,25 [0,02; 3,43]	0,8440
>2	3/32	NE [204,0; NE]	2/31	NE [NE; NE]	0,56 [0,08; 4,03]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE, die zum Therapieabbruch führten; Region						
USA und Kanada	3/24	NE [204,0; NE]	1/25	NE [77,0; NE]	0,90 [0,07;10,99]	0,6626
Westeuropa, Australien und Israel	1/36	NE [NE; NE]	2/37	NE [NE; NE]	0,30 [0,03; 3,42]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	1/10	NE [442,0; NE]	1/10	NE [18,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	442,0 [442,0; NE]	0/24	NE [NE; NE]	173E5 [0,00; NE]	1,000
1	2/33	NE [NE; NE]	3/42	NE [NE; NE]	0,47 [0,08; 2,85]	
2	0/2	NE [NE; NE]	1/6	NE [18,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	5/69	NE [442,0; NE]	4/71	NE [NE; NE]	0,42 [0,09; 1,99]	0,9999
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	2/23	NE [NE; NE]	1/22	NE [55,0; NE]	0,87 [0,08; 10,15]	0,7710
Nein	3/47	NE [442,0; NE]	3/50	NE [NE; NE]	0,20 [0,02; 2,12]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	4/54	NE [442,0; NE]	3/47	NE [NE; NE]	0,15 [0,01; 1,53]	0,7183
Nein	1/16	NE [NE; NE]	1/25	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	2/20	NE [NE; NE]	0/18	NE [NE; NE]	173E5 [0,00; NE]	0,9950
Nein	3/50	NE [442,0; NE]	4/54	NE [NE; NE]	0,15 [0,02; 1,41]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	3/44	NE [NE; NE]	4/45	NE [NE; NE]	0,31 [0,06; 1,76]	0,9936
Nein	2/26	NE [442,0; NE]	0/27	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	NE [NE; NE]	1/6	NE [77,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,9951
Nein	5/66	NE [442,0; NE]	3/66	NE [NE; NE]	0,53 [0,10; 2,80]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	0/22	NE [NE; NE]	2/33	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,9947
Nein	5/48	NE [442,0; NE]	2/39	NE [NE; NE]	0,59 [0,08; 4,30]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; AJCC Score						
Hoch	2/38	NE [NE; NE]	3/39	NE [NE; NE]	0,19 [0,02; 2,07]	0,2606
Moderat	3/32	NE [442,0; NE]	1/32	NE [NE; NE]	0,76 [0,05; 12,42]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status;
UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.3A, S. 96 - 104

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich kein Beleg zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen.

Es ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe“ (p-Wert: 0,1742). In beiden Altersgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dies entsprach der Gesamtanalyse (HR=0,41, 95 %-KI [0,09; 1,96], vgl. Tabelle 4-50).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
< 65	14/54	NE [NE; NE]	8/54	NE [NE; NE]	1,88 [0,77; 4,57]	0,9036
>= 65	5/16	NE [23,0; NE]	3/18	NE [72,0; NE]	1,10 [0,23; 5,15]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	8/32	NE [NE; NE]	3/21	NE [NE; NE]	2,19 [0,57; 8,39]	0,9474
Männlich	11/38	NE [142,0; NE]	8/51	NE [NE; NE]	1,84 [0,71; 4,80]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	12/51	NE [NE; NE]	8/51	NE [NE; NE]	1,38 [0,55; 3,47]	0,9996
Nicht-Kaukasier	3/6	NE [7,0; NE]	0/7	NE [NE; NE]	13E7 [0,00; NE]	
Nicht berichtet	4/13	NE [15,0; NE]	3/14	NE [23,0; NE]	1,47 [0,33; 6,60]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8	NE [15,0; NE]	0/8	NE [NE; NE]	352E6 [0,00; NE]	0,9991
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	12/49	NE [NE; NE]	8/50	NE [NE; NE]	1,52 [0,62; 3,77]	
Nicht berichtet	4/13	NE [15,0; NE]	3/14	NE [23,0; NE]	1,47 [0,33; 6,60]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	10/38	NE [142,0; NE]	7/41	NE [NE; NE]	1,53 [0,57; 4,12]	0,6701
>2	9/32	NE [NE; NE]	4/31	NE [NE; NE]	2,17 [0,66; 7,13]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	7/24	NE [37,0; NE]	2/25	NE [72,0; NE]	4,22 [0,87; 20,54]	0,3516
Westeuropa, Australien und Israel	9/36	NE [NE; NE]	8/37	NE [NE; NE]	1,14 [0,44; 2,98]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	3/10	NE [14,0; NE]	1/10	NE [25,0; NE]	2,30 [0,21; 25,65]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	7/35	NE [NE; NE]	6/24	NE [72,0; NE]	0,72 [0,24; 2,17]	0,0844
1	12/33	NE [59,0; NE]	4/42	NE [NE; NE]	4,11 [1,28;13,14]	
2	0/2	NE [NE; NE]	1/6	NE [25,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	19/69	NE [NE; NE]	11/71	NE [NE; NE]	1,76 [0,83; 3,75]	0,9998
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	9/23	NE [43,0; NE]	4/22	NE [72,0; NE]	1,27 [0,32; 4,97]	0,6018
Nein	10/47	NE [NE; NE]	7/50	NE [NE; NE]	1,48 [0,56; 3,93]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	13/54	NE [NE; NE]	8/47	NE [NE; NE]	1,46 [0,59; 3,58]	0,3136
Nein	6/16	NE [23,0; NE]	3/25	NE [72,0; NE]	2,08 [0,49; 8,77]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	8/20	NE [15,0; NE]	3/18	NE [72,0; NE]	3,67 [0,64; 21,12]	0,4777
Nein	11/50	NE [NE; NE]	8/54	NE [NE; NE]	1,53 [0,61; 3,85]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	12/44	NE [NE; NE]	6/45	NE [NE; NE]	2,04 [0,75; 5,56]	0,6489
Nein	7/26	NE [142,0; NE]	5/27	NE [72,0; NE]	0,95 [0,25; 3,67]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	NE [15,0; NE]	1/6	NE [72,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,5441
Nein	17/66	NE [NE; NE]	10/66	NE [NE; NE]	1,72 [0,78; 3,83]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	5/22	NE [NE; NE]	5/33	NE [NE; NE]	1,45 [0,41; 5,13]	0,7855
Nein	14/48	NE [142,0; NE]	6/39	NE [NE; NE]	1,82 [0,69; 4,83]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	12/38	NE [142,0; NE]	5/39	NE [NE; NE]	2,31 [0,79; 6,74]	0,3459
Moderat	7/32	NE [NE; NE]	6/32	NE [NE; NE]	1,33 [0,44; 4,02]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.
4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.4A, S. 114 - 122

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom in der Studie 309 ergab sich kein Beleg zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen.

Es ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG PS zu Baseline" (p-Wert: 0,0844). Bei Patienten mit ECOG PS „0" ergab sich ein HR von 0,72 (95 %-KI [0,24; 2,17]), für Patienten mit ECOG PS „1" ein HR von 4,11 (95 %-KI [1,28; 13,14]). Für die Patienten mit ECOG PS „2" konnte aufgrund der geringen Ereignisrate kein HR berechnet werden. Aufgund der geringen Ereignisraten in den Subgruppen kann keine valide Aussage zu einer möglichen Effektmodifikation getroffen werden. Die Gesamtanalyse zeigte dabei ein nicht signifikantes HR von 1,77 (95 %-KI [0,83; 3,78], vgl. Tabelle 4-50).

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen)

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
< 65	5/54	NE [NE; NE]	1/54	NE [NE; NE]	5,30 [0,62; 45,70]	0,6417
>= 65	2/16	NE [NE; NE]	1/18	NE [72,0; NE]	1,88 [0,16; 22,04]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	2/32	NE [NE; NE]	1/21	NE [NE; NE]	1,54 [0,14; 17,37]	0,3109
Männlich	5/38	NE [NE; NE]	1/51	NE [NE; NE]	6,38 [0,73; 55,71]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	5/51	NE [NE; NE]	2/51	NE [NE; NE]	2,45 [0,47; 12,73]	1,000
Nicht-Kaukasier	1/6	NE [14,0; NE]	0/7	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Nicht berichtet	1/13	NE [NE; NE]	0/14	NE [NE; NE]	727E5 [0,00; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	NE [NE; NE]	0/8	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	1,000
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	6/49	NE [NE; NE]	2/50	NE [NE; NE]	2,81 [0,56; 14,11]	
Nicht berichtet	1/13	NE [NE; NE]	0/14	NE [NE; NE]	727E5 [0,00; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	4/38	NE [NE; NE]	0/41	NE [NE; NE]	942E5 [0,00; NE]	0,9938
>2	3/32	NE [NE; NE]	2/31	NE [NE; NE]	1,35 [0,22; 8,13]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	3/24	NE [NE; NE]	1/25	NE [72,0; NE]	2,97 [0,30; 29,00]	0,9999
Westeuropa, Australien und Israel	3/36	NE [NE; NE]	1/37	NE [NE; NE]	3,12 [0,32; 29,96]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	1/10	NE [14,0; NE]	0/10	NE [NE; NE]	219E6 [0,00; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	NE [NE; NE]	1/24	NE [72,0; NE]	1,34 [0,14; 13,29]	0,9269
1	3/33	NE [NE; NE]	1/42	NE [NE; NE]	3,36 [0,35; 32,42]	
2	1/2	NE [10,0; NE]	0/6	NE [NE; NE]	24E10 [0,00; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	7/69	NE [NE; NE]	2/71	NE [NE; NE]	3,51 [0,73; 16,95]	0,9998
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	3/23	NE [NE; NE]	2/22	NE [72,0; NE]	0,82 [0,13; 5,00]	0,9934
Nein	4/47	NE [NE; NE]	0/50	NE [NE; NE]	706E5 [0,00; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	7/54	NE [NE; NE]	1/47	NE [NE; NE]	6,45 [0,79; 52,66]	0,9937
Nein	0/16	NE [NE; NE]	1/25	NE [72,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	3/20	NE [NE; NE]	1/18	NE [72,0; NE]	1,20 [0,10; 13,79]	0,7634
Nein	4/50	NE [NE; NE]	1/54	NE [NE; NE]	3,58 [0,39; 32,83]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	5/44	NE [NE; NE]	1/45	NE [NE; NE]	4,54 [0,52; 39,92]	0,5821
Nein	2/26	NE [NE; NE]	1/27	NE [NE; NE]	1,30 [0,10; 16,30]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	NE [NE; NE]	1/6	NE [72,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,9943
Nein	7/66	NE [NE; NE]	1/66	NE [NE; NE]	7,68 [0,94; 62,65]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	2/22	NE [NE; NE]	2/33	NE [NE; NE]	1,48 [0,20; 10,80]	0,9939
Nein	5/48	NE [NE; NE]	0/39	NE [NE; NE]	671E5 [0,00; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	3/38	NE [NE; NE]	1/39	NE [NE; NE]	3,46 [0,36; 33,55]	0,8342
Moderat	4/32	NE [NE; NE]	1/32	NE [NE; NE]	5,02 [0,55; 45,61]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.
3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.
4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region" bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS" nicht eingeschlossen.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.5A, S. 132 - 140

Für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte sich weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 (in Tagen)

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
< 65	4/54	NE [NE; NE]	6/54	NE [NE; NE]	0,527 [0,145; 1,909]	0,9926
>= 65	0/16	NE [NE; NE]	2/18	NE [64,0; NE]	0,000 [0,000; NE]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	3/32	NE [NE; NE]	3/21	NE [97,0; NE]	0,44 [0,09; 2,23]	0,5067
Männlich	1/38	NE [NE; NE]	5/51	NE [NE; NE]	0,25 [0,03; 2,22]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	3/51	NE [NE; NE]	7/51	NE [NE; NE]	0,33 [0,08; 1,32]	0,8499
Nicht-Kaukasier	0/6	NE [NE; NE]	0/7	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Nicht berichtet	1/13	NE [NE; NE]	1/14	NE [NE; NE]	0,85 [0,05; 13,58]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	NE [NE; NE]	1/8	NE [19,0; NE]	NE [NE; NE]	0,9054
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/49	NE [NE; NE]	6/50	NE [NE; NE]	0,33 [0,08; 1,38]	
Nicht berichtet	1/13	NE [NE; NE]	1/14	NE [NE; NE]	0,85 [0,05; 13,58]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	3/38	NE [NE; NE]	4/41	NE [NE; NE]	0,62 [0,14; 2,86]	0,3566
>2	1/32	NE [NE; NE]	4/31	NE [97,0; NE]	0,19 [0,02; 1,67]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	3/24	NE [NE; NE]	3/25	NE [64,0; NE]	0,70 [0,14; 3,54]	0,7769
Westeuropa, Australien und Israel	1/36	NE [NE; NE]	3/37	NE [NE; NE]	0,29 [0,03; 2,83]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	0/10	NE [NE; NE]	2/10	NE [19,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	NE [NE; NE]	1/24	NE [NE; NE]	1,69 [0,15; 18,76]	0,4162
1	1/33	NE [NE; NE]	5/42	NE [97,0; NE]	0,24 [0,03; 2,02]	
2	0/2	NE [NE; NE]	2/6	64,0 [19,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	4/69	NE [NE; NE]	8/71	NE [NE; NE]	0,40 [0,12; 1,34]	0,9998
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	1/23	NE [NE; NE]	3/22	97,0 [97,0; NE]	0,26 [0,02; 2,77]	0,4825
Nein	3/47	NE [NE; NE]	5/50	NE [NE; NE]	0,51 [0,11; 2,28]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	3/54	NE [NE; NE]	6/47	NE [NE; NE]	0,33 [0,08; 1,350]	0,7177
Nein	1/16	NE [NE; NE]	2/25	NE [64,0; NE]	0,684 [0,061; 7,70]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	1/20	NE [NE; NE]	2/18	NE [NE; NE]	0,59 [0,05; 7,08]	0,7521
Nein	3/50	NE [NE; NE]	6/54	NE [NE; NE]	0,41 [0,10; 1,76]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	2/44	NE [NE; NE]	6/45	NE [97,0; NE]	0,30 [0,06; 1,53]	0,3766
Nein	2/26	NE [NE; NE]	2/27	NE [NE; NE]	1,045 [0,138; 7,920]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	NE [NE; NE]	0/6	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,9998
Nein	4/66	NE [NE; NE]	8/66	NE [NE; NE]	0,35 [0,10; 1,21]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	2/22	NE [NE; NE]	4/33	NE [97,0; NE]	0,76 [0,13; 4,63]	0,5242
Nein	2/48	NE [NE; NE]	4/39	NE [NE; NE]	0,27 [0,05; 1,62]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	4/38	NE [NE; NE]	5/39	NE [97,0; NE]	0,49 [0,12; 1,99]	0,9933
Moderat	0/32	NE [NE; NE]	3/32	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel.

3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jewei-

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
lige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen. 4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen. (Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.6A, S. 150 - 158						

Für Zeit bis zum Auftreten der ersten Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 zeigte sich weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen.

Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie (in Tagen)

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Altersgruppe						
< 65	29/54	102,0 [43,0; 442,0]	25/54	113,0 [37,0; NE]	1,18 [0,68; 2,05]	0,9330
>= 65	9/16	128,0 [15,0; NE]	9/18	81,0 [23,0; NE]	0,84 [0,29; 2,41]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Geschlecht						
Weiblich	17/32	103,0 [41,0; 442,0]	12/21	45,0 [21,0; NE]	0,75 [0,34; 1,67]	0,2319
Männlich	21/38	97,0 [20,0; NE]	22/51	143,0 [44,0; NE]	1,20 [0,64; 2,24]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Ethnie						
Kaukasier	26/51	135,0 [49,0; 442,0]	25/51	81,0 [43,0; NE]	0,87 [0,49; 1,56]	0,3410
Nicht-Kaukasier	4/6	28,0 [5,0; NE]	2/7	NE [13,0; NE]	1,45 [0,19; 10,79]	
Nicht berichtet	8/13	96,0 [15,0; 128,0]	7/14	NE [15,0; NE]	1,02 [0,36; 2,87]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8	NE [23,0; NE]	2/8	NE [15,0; NE]	2,19 [0,22;21,55]	0,9868
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	27/49	102,0 [29,0; 442,0]	25/50	81,0 [43,0;143,0]	0,98 [0,56; 1,74]	
Nicht berichtet	8/13	96,0 [15,0; 128,0]	7/14	NE [15,0; NE]	1,02 [0,36; 2,87]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	24/38	97,0 [23,0; 135,0]	1641	NE [44,0; NE]	1,58 [0,83; 3,02]	0,0561
>2	14/32	176,0 [43,0; NE]	18/31	64,0 [23,0;143,0]	0,65 [0,32; 1,31]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Region						
USA und Kanada	12/24	97,0 [16,0; NE]	12/25	72,5 [23,0; NE]	1,06 [0,47; 2,39]	0,4717
Westeuropa, Australien und Israel	19/36	103,0 [43,0; 176,0]	20/37	113,0 [27,0; NE]	0,86 [0,46; 1,63]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	7/10	118,5 [14,0; 442,0]	2/10	NE [15,0; NE]	2,96 [0,59; 14,88]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; ECOG PS zu Baseline						
0	18/35	176,0 [43,0; 442,0]	11/24	143,0 [27,0; NE]	0,92 [0,42; 2,02]	0,8445
1	18/33	109,0 [37,0; NE]	17/42	113,0 [45,0; NE]	1,27 [0,64; 2,49]	
2	2/2	56,0 [10,0; 102,0]	6/6	19,5 [7,0; 64,0]	1,00 [0,06; 15,99]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	38/69	103,0 [43,0; 176,0]	34/71	113,0 [44,0; NE]	1,05 [0,65; 1,68]	1,000
Nein	0/1	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	11/23	135,0 [16,0; NE]	13/22	35,0 [16,0; NE]	0,49 [0,19; 1,26]	0,0729
Nein	27/47	102,0 [43,0; 176,0]	21/50	113,0 [64,0; NE]	1,25 [0,70; 2,23]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	31/54	97,0 [41,0; 176,0]	23/47	113,0 [27,0; NE]	1,07 [0,61; 1,87]	0,6115
Nein	7/16	128,0 [37,0; NE]	11/25	64,0 [37,0; NE]	0,43 [0,14; 1,37]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	9/20	NE [15,0; NE]	9/18	44,0 [20,0; NE]	0,76 [0,25; 2,37]	0,2172
Nein	29/50	102,0 [41,0; 176,0]	25/54	113,0 [45,0; NE]	1,16 [0,67; 2,00]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	24/44	97,0 [37,0; NE]	24/45	81,0 [31,0;143,0]	0,97 [0,53; 1,77]	0,8111
Nein	14/26	128,0 [20,0; 442,0]	10/27	NE [21,0; NE]	1,39 [0,55; 3,49]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	NE [3,0; NE]	3/6	113,0 [44,0; NE]	194E6 [0,00; NE]	0,7149
Nein	36/66	103,0 [49,0; 176,0]	31/66	143,0 [37,0; NE]	1,04 [0,63; 1,70]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	10/22	128,0 [41,0; NE]	17/33	64,0 [43,0; NE]	0,75 [0,33; 1,72]	0,5500
Nein	28/48	102,0 [29,0; 442,0]	17/39	113,0 [23,0;143,0]	1,18 [0,62; 2,22]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; AJCC Score						
Hoch	20/38	103,0 [16,0; NE]	19/39	81,0 [23,0; NE]	1,12 [0,58; 2,18]	0,8090
Moderat	18/32	109,0 [41,0; 442,0]	14/32	143,0 [44,0; NE]	1,12 [0,54; 2,35]	

	Eribulin		Dacarbazin		Hazard Ratio[3] [95 %-KI]	p-Wert[4] Int.
	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]	Ereignisse[1]/N (%)	Median[2] (Tage) [95 %-KI]		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; PS: Performance Status; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome 1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset. 2 Median wurde berechnet mittels der Kaplan-Meier Methode und das 95 %-KI wurde erstellt mittels der Greenwood Formel. 3 HR wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit Behandlungsarm als Kovariate und geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen. 4 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal als Kovariaten, geografische Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata und Behandlung*Subgruppen Interaktion enthielt. Das jeweilige Stratum wurde bei dem Subguppenmerkmal „Region“ bzw. „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ nicht eingeschlossen. (Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.2.2.7A, S. 168 - 176						

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Zeit bis Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie ergab sich kein Beleg zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen.

Es ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS“ (p-Wert: 0,0561) und „vorherige Behandlung mit Gemcitabin“ (p-Wert: 0,0729).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entspricht der Gesamtanalyse (HR=1,05, 95 %-KI [0,65; 1,69], vgl. Tabelle 4-50).

Ergänzende Analyse: Inzidenzrate der UE

Inzidenzrate der UE

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE; Altersgruppe						
<65	54/54	51/54	NE [0,59; NE]	1,06 [0,99; 1,13]	0,06 [-0,01; 0,12]	NE
>=65	16/16	18/18	NE	NE	NE	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE; Geschlecht						
Weiblich	32/32	21/21	NE	NE	NE	NE
Männlich	38/38	48/51	NE [0,44; NE]	1,06 [0,99; 1,14]	0,06 [-0,01; 0,12]	
UE; Ethnie						
Kaukasier	51/51	49/51	NE [0,29; NE]	1,04 [0,98; 1,10]	0,04 [-0,01; 0,09]	NE
Nicht-Kaukasier	6/6	7/7	NE	NE	NE	
UE; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	8/8	8/8	NE	NE	NE	NE
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	49/49	48/50	NE [0,28; NE]	1,04 [0,98; 1,10]	0,04 [-0,01; 0,09]	
UE; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	38/38	39/41	NE [0,27; NE]	1,05 [0,98; 1,13]	0,05 [-0,02; 0,12]	NE
>2	32/32	30/31	NE [0,05; NE]	1,03 [0,97; 1,10]	0,03 [-0,03; 0,10]	
UE; Region						
USA und Kanada	24/24	25/25	NE	NE	NE	NE
Westeuropa, Australien und Israel	36/36	36/37	NE [0,05; NE]	1,03 [0,97; 1,09]	0,03 [-0,03; 0,08]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	10/10	8/10	NE [0,30; NE]	1,25 [0,92; 1,70]	0,20 [-0,05; 0,45]	
UE; ECOG PS zu Baseline						
0	35/35	23/24	NE [0,08; NE]	1,04 [0,96; 1,13]	0,04 [-0,04; 0,12]	NE
1	33/33	40/42	NE [0,23; NE]	1,05 [0,98; 1,12]	0,05 [-0,02; 0,11]	
2	2/2	6/6	NE	NE	NE	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	69/69	68/71	NE [0,57; NE]	1,04 [0,99; 1,10]	0,04 [-0,01; 0,09]	NE
Nein	1/1	1/1	NE	NE	NE	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	23/23	22/22	NE	NE	NE	NE
Nein	47/47	47/50	NE [0,56; NE]	1,06 [0,99; 1,14]	0,06 [-0,01; 0,13]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	54/54	46/47	NE [0,06; NE]	1,02 [0,98; 1,07]	0,02 [-0,02; 0,06]	NE
Nein	16/16	23/25	NE [0,18; NE]	1,09 [0,97; 1,09]	0,08 [-0,03; 0,19]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	20/20	17/18	NE [0,06; NE]	1,06 [0,95; 1,18]	0,06 [-0,05; 0,16]	NE
Nein	50/50	52/54	NE [0,27; NE]	1,04 [0,99; 1,09]	0,04 [-0,01; 0,09]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	44/44	44/45	NE [0,05; NE]	1,02 [0,98; 1,07]	0,02 [-0,02; 0,07]	NE
Nein	26/26	25/27	NE [0,28; NE]	1,08 [0,97; 1,20]	0,07 [-0,03; 0,17]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	4/4	6/6	NE	NE	NE	NE
Nein	66/66	63/66	NE [0,59; NE]	1,05 [0,99; 1,10]	0,05 [-0,01; 0,10]	
UE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	22/22	31/33	NE [0,19; NE]	1,07 [0,98; 1,16]	0,06 [-0,02; 0,14]	NE
Nein	48/48	38/39	NE [0,07; NE]	1,03 [0,98; 1,08]	0,03 [-0,02; 0,08]	
UE; AJCC Score						
Hoch	38/38	38/39	NE [0,05; NE]	1,03 [0,98; 1,08]	0,03 [-0,02; 0,08]	NE
Moderat	32/32	30/32	NE [0,29; NE]	1,07 [0,98; 1,17]	0,06 [-0,02; 0,15]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.

3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2A, S. 320 - 327

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
<65	34/54	26/56	1,83 [0,79; 4,24]	1,31 [0,93; 1,8449]	0,15 [-0,04; 0,33]	0,4989
>=65	10/16	11/18	1,06 [0,22; 5,31]	1,02 [0,60; 1,74]	0,01 [-0,31; 0,34]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	19/32	13/21	0,90 [0,25; 3,18]	0,96 [0,62; 1,49]	-0,03 [-0,29; 0,24]	0,2253
Männlich	25/38	24/51	2,16 [0,84; 5,67]	1,40 [0,97; 2,03]	0,19 [-0,02; 0,39]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	29/51	26/51	1,27 [0,54; 2,97]	1,12 [0,78; 1,60]	0,06 [-0,13; 0,25]	0,0197
Nicht-Kaukasier	6/6	2/7	NE [1,71; NE]	3,50 [1,09; 11,29]	0,71 [0,38; 1,00]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/8	2/8	5,00 [0,41; 75,97]	2,50 [0,67; 9,31]	0,38 [-0,08; 0,83]	0,2860
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	30/49	26/50	1,46 [0,61; 3,50]	1,18 [0,83; 1,67]	0,09 [-0,10; 0,29]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	27/38	17/41	3,47 [1,24; 9,89]	1,71 [1,13; 2,60]	0,30 [0,09; 0,51]	0,0139
>2	17/32	20/31	0,62 [0,20; 1,92]	0,82 [0,54; 1,25]	-0,15 [-0,36; 0,13]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	15/24	12/25	1,81 [0,50; 6,58]	1,30 [0,78; 2,17]	0,15 [-0,13; 0,42]	0,0384
Westeuropa, Australien und Israel	21/36	23/37	0,85 [0,30; 2,41]	0,94 [0,65; 1,36]	-0,04 [-0,26; 0,19]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	8/10	2/10	16,00 [1,31; 239,57]	4,00 [1,12; 14,35]	0,60 [0,25; 0,95]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	20/35	13/24	1,13 [0,35; 3,63]	1,06 [0,66; 1,68]	0,03 [-0,23; 0,29]	0,2310
1	22/33	18/42	2,67 [0,94; 7,70]	1,56 [1,02; 2,38]	0,24 [0,02; 0,46]	
2	2/2	6/6	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	44/69	37/71	1,62 [0,78; 3,37]	1,22 [0,92; 1,63]	0,12 [-0,05; 0,28]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	14/23	13/22	1,08 [0,28; 4,18]	1,03 [0,64; 1,66]	0,02 [-0,27; 0,30]	0,4354
Nein	30/47	24/50	1,91 [0,79; 4,68]	1,33 [0,93; 1,91]	0,16 [-0,04; 0,35]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	35/54	26/47	1,49 [0,62; 3,58]	1,17 [0,85; 1,62]	0,10 [-0,10; 0,29]	0,9009
Nein	9/16	11/25	1,64 [0,39; 7,00]	1,28 [0,69; 2,37]	0,12 [-0,19; 0,43]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	12/20	9/18	1,50 [0,35; 6,55]	1,20 [0,67; 2,15]	0,10 [-0,22; 0,42]	0,9009
Nein	32/50	28/54	1,65 [0,70; 3,91]	1,23 [0,89; 1,72]	0,12 [-0,07; 0,31]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	27/44	26/45	1,16 [0,46; 2,95]	1,06 [0,75; 1,50]	0,04 [-0,17; 0,24]	0,2266
Nein	17/26	11/27	2,75 [0,79; 9,73]	1,61 [0,94; 2,74]	0,25 [-0,01; 0,51]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	3/4	3/6	3,00 [0,12; 209,12]	1,50 [0,56; 4,00]	0,25 [-0,33; 0,83]	0,6466
Nein	41/66	34/66	1,54 [0,73; 3,27]	1,21 [0,89; 1,63]	0,11 [-0,06; 0,27]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	11/22	19/33	0,74 [0,22; 2,50]	0,87 [0,52; 1,45]	-0,08 [-0,34; 0,19]	0,0778
Nein	33/48	18/39	2,57 [0,98; 6,77]	1,49 [1,01; 2,20]	0,23 [0,02; 0,43]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	25/38	20/39	1,83 [0,66; 5,08]	1,28 [0,88; 1,88]	0,15 [-0,07; 0,36]	0,7458
Moderat	19/32	16/32	1,46 [0,49; 4,41]	1,19 [0,76; 1,86]	0,09 [-0,15; 0,34]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.1A, S. 208 - 215

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der SUE

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
SUE; Altersgruppe						
<65	17/54	17/54	1,00 [0,41; 2,44]	1,00 [0,57; 1,75]	0,00 [-0,18; 0,18]	0,8459
>=65	5/16	5/18	1,18 [0,21; 6,67]	1,13 [0,40; 3,19]	0,04 [-0,27; 0,34]	
SUE; Geschlecht						
Weiblich	10/32	6/21	1,14 [0,29; 4,67]	1,09 [0,47; 2,56]	0,03 [-0,23; 0,28]	0,8778
Männlich	12/38	16/51	1,01 [0,37; 2,73]	1,01 [0,54; 1,87]	0,00 [-0,19; 0,20]	
SUE; Ethnie						
Kaukasier	18/51	15/51	1,31 [0,53; 3,28]	1,20 [0,68; 2,11]	0,06 [-0,12; 0,24]	0,4985
Nicht-Kaukasier	1/6	2/7	0,50 [0,01; 13,43]	0,58 [0,07; 4,95]	-0,12 [-0,57; 0,33]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
SUE; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	2/8	3/8	0,56 [0,04; 7,36]	0,67 [0,15; 2,98]	-0,13 [-0,18; 0,18]	0,4417
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	17/49	14/50	1,37 [0,54; 3,51]	1,24 [0,69; 2,23]	0,07 [-0,12; 0,25]	
SUE; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	16/38	11/41	1,98 [0,70; 5,71]	1,57 [0,84; 2,94]	0,15 [-0,06; 0,36]	0,0389
>2	6/32	11/31	0,42 [0,11; 1,52]	0,53 [0,22; 1,25]	-0,17 [-0,38; 0,05]	
SUE; Region						
USA und Kanada	8/24	9/25	0,89 [0,23; 3,38]	0,93 [0,43; 2,00]	-0,03 [-0,29; 0,24]	0,6030
Westeuropa, Australien und Israel	10/36	11/37	0,91 [0,29; 2,83]	0,93 [0,45; 1,93]	-0,02 [-0,23; 0,19]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	4/10	2/10	2,67 [0,26; 37,18]	2,00 [0,47; 8,56]	0,20 [-0,19; 0,59]	
SUE; ECOG PS zu Baseline						
0	9/35	9/24	0,58 [0,16; 2,06]	0,69 [0,32; 1,47]	-0,12 [-0,36; 0,12]	0,1350
1	11/33	11/42	1,41 [0,46; 4,30]	1,27 [0,63; 2,56]	0,07 [-0,14; 0,28]	
2	2/2	2/6	NE [0,31; NE]	3,00 [0,97; 9,30]	0,67 [0,29; 1,00]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	22/69	22/71	1,04 [0,48; 2,27]	1,03 [0,63; 1,68]	0,01 [-0,15; 0,16]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	6/23	10/22	0,42 [0,10; 1,74]	0,57 [0,25; 1,31]	-0,19 [-0,47; 0,08]	0,0821
Nein	16/47	12/50	1,63 [0,62; 4,39]	1,42 [0,75; 2,67]	0,10 [-0,08; 0,28]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	17/54	14/47	1,08 [0,43; 2,78]	1,06 [0,59; 1,91]	0,02 [-0,16; 0,20]	0,8882
Nein	5/16	8/25	0,97 [0,20; 4,46]	0,98 [0,39; 2,46]	-0,01 [-0,30; 0,28]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	5/20	8/18	0,42 [0,08; 2,00]	0,56 [0,23; 1,41]	-0,19 [-0,49; 0,10]	0,1219
Nein	17/50	14/54	1,47 [0,58; 3,75]	1,31 [0,72; 2,37]	0,08 [-0,10; 0,26]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	11/44	15/45	0,67 [0,24; 1,84]	0,75 [0,39; 1,45]	-0,08 [-0,27; 0,11]	0,1278
Nein	11/26	7/27	2,10 [0,57; 7,95]	1,63 [0,75; 3,56]	0,16 [-0,09; 0,42]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	2/6	2,00 [0,08; 48,98]	1,50 [0,34; 6,70]	0,17 [-0,45; 0,79]	0,6128
Nein	20/66	20/66	1,00 [0,45; 2,25]	1,00 [0,60; 1,68]	0,00 [-0,16; 0,16]	
SUE; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	5/22	10/33	0,68 [0,15; 2,70]	0,75 [0,30; 1,90]	-0,08 [-0,31; 0,16]	0,4420
Nein	17/48	12/39	1,23 [0,46; 3,38]	1,15 [0,63; 2,11]	0,05 [-0,15; 0,25]	
SUE; AJCC Score						
Hoch	12/38	13/39	0,92 [0,32; 2,67]	0,95 [0,50; 1,81]	-0,02 [-0,23; 0,19]	0,7538
Moderat	10/32	9/32	1,16 [0,35; 3,92]	1,11 [0,52; 2,37]	0,03 [-0,19; 0,26]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.

3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.2A, S. 224 - 231

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der SUE, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE, die zum Therapieabbruch führten; Altersgruppe						
<65	2/54	3/54	0,65 [0,05; 5,98]	0,67 [0,12; 3,83]	-0,02 [-0,10; 0,06]	0,2278
>=65	3/16	1/18	3,92 [0,27; 217,81]	3,37 [0,39; 29,28]	0,13 [-0,09; 0,35]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Geschlecht						
Weiblich	4/32	1/21	2,86 [0,25; 147,62]	2,63 [0,32; 21,89]	0,08 [-0,07; 0,22]	0,2368
Männlich	1/38	3/51	0,43 [0,01; 5,69]	0,45 [0,05; 4,14]	-0,03 [-0,12; 0,05]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Ethnie						
Kaukasier	5/51	3/51	1,74 [0,32; 11,78]	1,67 [0,42; 6,61]	0,04 [-0,07; 0,14]	NE
Nicht-Kaukasier	0/6	0/7	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	0/8	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	5/49	3/50	1,78 [0,32; 12,07]	1,70 [0,43; 6,73]	0,04 [-0,07; 0,15]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	2/38	2/41	1,08 [0,08; 15,66]	1,08 [0,16; 7,28]	0,01 [-0,09; 0,10]	0,8158
>2	3/32	2/31	1,50 [0,16; 19,08]	1,45 [0,26; 8,11]	0,03 [-0,10; 0,16]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Region						
USA und Kanada	3/24	1/25	3,43 [0,25; 187,34]	3,13 [0,35; 28,00]	0,09 [-0,07; 0,24]	0,5059
Westeuropa, Australien und Israel	1/36	2/37	0,50 [0,01; 10,11]	0,51 [0,05; 5,42]	-0,03 [-0,12; 0,06]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	1/10	1/10	1,00 [0,01; 87,11]	1,00 [0,07; 13,87]	0,00 [-0,26; 0,26]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE, die zum Therapieabbruch führten; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	0/24	NE [0,41; NE]	NE [NE; NE]	0,09 [-0,01; 0,18]	0,2992
1	2/33	3/42	0,84 [0,07; 7,82]	0,85 [0,15; 4,79]	-0,01 [-0,12; 0,10]	
2	0/2	1/6	<,0001 [<,0001; 57,00]	NE [NE; NE]	0,17 [-0,47; 0,13]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	5/69	4/71	1,31 [0,27; 6,89]	1,29 [0,36; 4,59]	0,01 [-0,07; 0,10]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	2/23	1/22	2,00 [0,10; 123,52]	1,91 [0,19; 19,63]	0,04 [-0,10; 0,19]	0,6781
Nein	3/47	3/50	1,07 [0,14; 8,40]	1,06 [0,23; 5,01]	0,00 [-0,10; 0,10]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	4/54	3/47	1,17 [0,19; 8,44]	1,16 [0,27; 4,92]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,8510
Nein	1/16	1/25	1,60 [0,02; 130,75]	1,56 [0,11; 23,25]	0,02 [-0,12; 0,16]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	2/20	0/18	NE [0,26; NE]	NE [NE; NE]	0,10 [-0,03; 0,23]	0,1713
Nein	3/50	4/54	0,80 [0,11; 5,00]	0,81 [0,19; 3,44]	-0,01 [-0,11; 0,08]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	3/44	4/45	0,75 [0,10; 4,75]	0,77 [0,18; 3,23]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,1412
Nein	2/26	0/27	NE [0,30; NE]	NE [NE; NE]	0,08 [-0,03; 0,18]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	1/6	<,0001 [<,0001; 28,50]	NE [NE; NE]	-0,17 [-0,47; 0,13]	0,2989
Nein	5/66	3/66	1,75 [0,32; 11,52]	1,67 [0,42; 6,69]	0,03 [-0,05; 0,11]	
UE, die zum Therapieabbruch führten; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	0/22	2/33	<,0001 [<,0001; 5,20]	NE [NE; NE]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,1458
Nein	5/48	2/39	2,15 [0,33; 23,65]	2,03 [0,42; 9,91]	0,05 [-0,06; 0,16]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE, die zum Therapieabbruch führten; AJCC Score						
Hoch	2/38	3/39	0,67 [0,05; 6,22]	0,68 [0,12; 3,87]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,2871
Moderat	3/32	1/32	3,21 [0,24; 173,68]	3,00 [0,33; 27,33]	0,06 [-0,06; 0,18]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.3A, S. 240 - 247

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der UE Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
<65	14/54	8/54	2,01 [0,70; 6,11]	1,75 [0,80; 3,83]	0,11 [-0,04; 0,26]	0,8999
>=65	5/16	3/18	2,27 [0,34; 17,43]	1,88 [0,53; 6,63]	0,15 [-0,14; 0,43]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	8/32	3/21	2,00 [0,40; 13,19]	1,75 [0,52; 5,85]	0,11 [-0,11; 0,32]	0,9208
Männlich	11/38	8/51	2,19 [0,69; 7,09]	1,85 [0,82; 4,14]	0,13 [-0,04; 0,31	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	12/51	8/51	1,65 [0,55; 5,17]	1,50 [0,67; 3,36]	0,08 [-0,08; 0,23]	0,0951
Nicht-Kaukasier	3/6	0/7	NE [0,82; NE]	NE [NE; NE]	0,50 [0,10; 0,90]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8	0/8	NE [0,66; NE]	NE [NE; NE]	0,38 [0,04; 0,71]	0,1417
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	12/49	8/50	1,70 [0,57; 5,34]	1,53 [0,69; 3,42]	0,09 [-0,07; 0,24]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	10/38	7/41	1,74 [0,51; 6,09]	1,54 [0,65; 3,64]	0,09 [-0,09; 0,27]	0,6268
>2	9/32	4/31	2,64 [0,62; 13,13]	2,18 [0,75; 6,35]	0,15 [-0,04; 0,35]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	7/24	2/25	4,74 [0,75; 50,72]	3,65 [0,84; 15,83]	0,21 [0,00; 0,42]	0,3409
Westeuropa, Australien und Israel	9/36	8/37	1,21 [0,35; 4,17]	1,16 [0,50; 2,66]	0,03 [-0,16; 0,23]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	3/10	1/10	3,86 [0,23; 224,54]	3,00 [0,37; 24,17]	0,20 [-0,14; 0,54]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	7/35	6/24	0,75 [0,18; 3,19]	0,80 [0,31; 2,09]	-0,50 [-0,27; 0,17]	0,0559
1	12/33	4/42	5,43 [1,39; 25,46]	3,82 [1,36; 10,76]	0,27 [-0,08; 0,46]	
2	0/2	1/6	<,0001 [<,0001; 57,00]	NE [NE; NE]	-0,17 [-0,47; 0,13]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	19/69	11/71	2,07 [0,84; 5,28]	1,78 [0,91; 3,46]	0,12 [-0,01; 0,26]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	9/23	4/22	2,89 [0,62; 15,30]	2,15 [0,77; 5,98]	0,21 [-0,05; 0,47]	0,5291
Nein	10/47	7/50	1,66 [0,51; 5,67]	1,52 [0,63; 3,66]	0,07 [-0,08; 0,22]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	13/54	8/47	1,55 [0,52; 4,79]	1,41 [0,64; 3,11]	0,07 [-0,09; 0,23]	0,2654
Nein	6/16	3/25	4,40 [0,73; 31,60]	3,13 [0,91; 10,75]	0,26 [-0,01; 0,52]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	8/20	3/18	3,33 [0,60; 23,09]	2,40 [0,75; 7,69]	0,23 [-0,04; 0,51]	0,4385
Nein	11/50	8/54	1,62 [0,53; 5,13]	1,49 [0,65; 3,39]	0,07 [-0,08; 0,22]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	12/44	6/45	2,44 [0,74; 8,76]	2,05 [0,84; 4,97]	0,14 [-0,03; 0,30]	0,6368
Nein	7/26	5/27	1,62 [0,37; 7,57]	1,45 [0,53; 4,01]	0,08 [-0,14; 0,31]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	1/6	5,00 [0,14; 352,66]	3,00 [0,39; 23,07]	0,33 [-0,24; 0,91]	0,5375
Nein	17/66	10/66	1,94 [0,75; 5,20]	1,70 [0,84; 3,43]	0,11 [-0,03; 0,24]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	5/22	5/33	1,65 [0,32; 8,27]	1,50 [0,49; 4,58]	0,08 [-0,14; 0,29]	0,7202
Nein	14/48	6/39	2,27 [0,71; 8,02]	1,90 [0,80; 4,47]	0,14 [-0,03; 0,31]	
Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	12/38	5/39	3,14 [0,88; 12,67]	2,46 [0,96; 6,32]	0,19 [0,01; 0,37]	0,2664
Moderat	7/32	6/32	1,21 [0,30; 5,03]	1,17 [0,44; 3,09]	0,03 [-0,17; 0,23]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.

2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.

3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.

(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.4A, S. 256 - 263

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der UE Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	**Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]**	**OR [95 %-KI[2]]**	**RR [95 %-KI[2]]**	**ARD [95 %-KI[2]]**	**p-Wert Int.[3]**
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
<65	5/54	1/54	5,41 [0,57; 260,52]	5,00 [0,60; 41,39]	0,07 [-0,01; 0,16]	0,6323
>=65	2/16	1/18	2,43 [0,11; 151,56]	2,25 [0,23; 22,53]	0,07 [-0,12; 0,26]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	2/32	1/21	1,33 [0,07; 82,54]	1,31 [0,13; 13,58]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,2841
Männlich	5/38	1/51	7,58 [0,78; 365,30]	6,71 [0,82; 55,10]	0,11 [-0,00; 0,23]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	5/51	2/51	2,66 [0,41; 29,01]	2,50 [0,51; 12,30]	0,06 [-0,04; 0,16]	0,4920
Nicht-Kaukasier	1/6	0/7	NE [0,06; NE]	NE [NE; NE]	0,17 [-0,13; 0,47]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	0/8	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	6/49	2/50	3,35 [0,55; 35,23]	3,06 [0,65; 14,44]	0,08 [-0,02; 0,19]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	4/38	0/41	NE [1,01; NE]	NE [NE; NE]	0,11 [0,01; 0,20]	0,1329
>2	3/32	2/31	1,50 [0,16; 19,08]	1,45 [0,26; 8,11]	0,03 [-0,10; 0,16]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	3/24	1/25	3,43 [0,25; 187,34]	3,13 [0,35; 28,00]	0,09 [-0,07; 0,24]	0,8536
Westeuropa, Australien und Israel	3/33	1/42	3,27 [0,25; 176,49]	3,08 [0,34; 28,28]	0,06 [-0,05; 0,16]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	1/2	0/6	NE [0,05; NE]	NE [NE; NE]	0,50 [-0,19; 1,00]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	1/24	2,16 [0,16; 118,04]	2,06 [0,23; 18,62]	0,04 [-0,08; 0,17]	0,4924
1	3/33	1/42	4,10 [0,31; 220,37]	3,82 [0,42; 35,04]	0,07 [-0,04; 0,18]	
2	1/2	0/6	NE [0,16; NE]	NE [NE; NE]	0,50 [-0,19; 1,00]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	7/69	2/71	3,90 [0,70; 39,45]	3,60 [0,78; 16,74]	0,07 [-0,01; 0,15]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	3/23	2/22	1,50 [0,15; 19,60]	1,44 [0,27; 7,78]	0,04 [-0,14; 0,22]	0,1383
Nein	4/47	0/50	NE [0,99; NE]	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,17]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	7/54	1/47	6,85 [0,82; 315,34]	6,09 [0,78; 47,73]	0,11 [0,01; 0,21]	0,1015
Nein	0/16	1/25	<,0001 [<,0001; 29,69]	NE [NE; NE]	-0,04 [-0,12; 0,04]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	3/20	1/18	3,00 [0,21; 166,59]	2,70 [0,31; 23,69]	0,09 [-0,10; 0,28]	0,7949
Nein	4/50	1/54	4,61 [0,43; 231,16]	4,32 [0,50; 37,36]	0,06 [-0,02; 0,15]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	5/44	1/45	5,64 [0,58; 272,74]	5,11 [0,62; 42,03]	0,09 [-0,01; 0,20]	0,5636
Nein	2/26	1/27	2,17 [0,11; 132,66]	2,08 [0,20; 21,55]	0,04 [-0,09; 0,17]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	1/6	<,0001 [<,0001; 28,50]	NE [NE; NE]	-0,17 [-0,47; 0,13]	0,0859
Nein	7/66	1/66	7,71 [0,93; 352,79]	7,00 [0,89; 55,33]	0,09 [0,01; 0,17]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja			1,55 [0,10; 22,81]	1,50 [0,23; 9,87]	0,03 [-0,12; 0,18]	0,1405
Nein			NE [1,04; NE]	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,19]	
Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	3/38	1/39	3,26 [0,25; 175,40]	3,08 [0,34; 28,31]	0,05 [-0,05; 0,15]	0,8516
Moderat	4/32	1/32	4,43 [0,40; 224,98]	4,00 [0,47; 33,86]	0,09 [-0,04; 0,22]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; Eri.: Eribulin; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.5A, S. 272 - 279

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der Leukopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate des UE Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Altersgruppe						
<65	4/54	6/54	0,64 [0,13; 2,90]	0,67 [0,20; 2,23]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,2900
>=65	0/16	2/18	<,0001 [<,0001; 3,87]	NE [NE; NE]	-0,11 [-0,26; 0,03]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Geschlecht						
Weiblich	3/32	3/21	0,62 [0,08; 5,20]	0,66 [0,15; 2,95]	-0,05 [-0,23; 0,13]	0,5111
Männlich	1/38	5/51	0,25 [0,01; 2,39]	0,27 [0,03; 2,20]	0,07 [-0,17; 0,03]	

	Eribulin Ereig-nisse/N[1]	Dacarbazin Ereig-nisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnie						
Kaukasier	3/51	7/51	0,39 [0,06; 1,87]	0,43 [0,12; 1,57]	-0,08 [-0,19; 0,04]	NE
Nicht-Kaukasier	0/6	0/7	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	0/8	1/8	<,0001 [<,0001; 19,00]	NE [NE; NE]	-0,13 [-0,35; 0,10]	0,4787
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/49	6/50	0,48 [0,07; 2,42]	0,51 [0,14; 1,93]	-0,06 [-0,17; 0,05]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	3/38	4/41	0,79 [0,11; 5,07]	0,81 [0,19; 3,38]	-0,02 [-0,14; 0,11]	0,3454
>2	1/32	4/31	0,22 [0,00; 2,43]	0,24 [0,03; 2,05]	-0,10 [-0,23; 0,04]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Region						
USA und Kanada	3/24	3/25	1,05 [0,13; 8,72]	1,04 [0,23; 4,66]	0,01 [-0,18; 0,19]	0,3553
Westeuropa, Australien und Israel	1/36	3/37	0,32 [0,01; 4,32]	0,34 [0,04; 3,14]	-0,05 [-0,16; 0,05]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	0/10	2/10	<,0001 [<,0001; 3,39]	NE [NE; NE]	-0,20 [-0,45; 0,05]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; ECOG PS zu Baseline						
0	3/35	1/24	2,16 [0,16; 118,04]	2,06 [0,23; 18,62]	0,04 [-0,08; 0,17]	0,2615
1	1/33	5/42	0,23 [0,01; 2,26]	0,25 [0,03; 2,08]	-0,09 [-0,20; 0,03]	
2	0/2	2/6	<,0001 [<,0001; 11,92]	NE [NE; NE]	-0,33 [-0,71; 0,04]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	4/69	8/71	0,49 [0,10; 1,93]	0,52 [0,16; 1,63]	-0,06 [-0,15; 0,04]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	1/23	3/22	0,29 [0,01; 4,04]	0,32 [0,04; 2,84]	-0,09 [-0,26; 0,07]	0,5905
Nein	3/47	5/50	0,61 [0,09; 3,39]	0,64 [0,16; 2,52]	-0,04 [-0,15; 0,07]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	3/54	6/47	0,40 [0,06; 2,04]	0,44 [0,12; 1,65]	-0,07 [-0,19; 0,04]	0,6579
Nein	1/16	2/25	0,77 [0,01; 16,07]	0,78 [0,08; 7,93]	-0,02 [-0,18; 0,14]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	1/20	2/18	0,42 [0,01; 9,00]	0,45 [0,05; 4,55]	-0,06 [-0,24; 0,11]	0,8955
Nein	3/50	6/54	0,51 [0,08; 2,58]	0,54 [0,14; 2,05]	-0,05 [-0,16; 0,06]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	2/44	6/45	0,31 [0,03; 1,89]	0,34 [0,07; 1,60]	-0,09 [-0,21; 0,03]	0,3576
Nein	2/26	2/27	1,04 [0,07; 15,43]	1,04 [0,16; 6,84]	0,00 [-0,14; 0,15]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	0/4	0/6	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE
Nein	4/66	8/66	0,47 [0,10; 1,87]	0,50 [0,16; 1,58]	-0,06 [-0,16; 0,04]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	2/22	4/33	0,73 [0,06; 5,66]	0,75 [0,15; 3,75]	-0,03 [-0,19; 0,13]	0,6128
Nein	2/48	4/39	0,38 [0,03; 2,86]	0,41 [0,08; 2,10]	-0,06 [-0,17; 0,05]	
Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4; AJCC Score						
Hoch	4/38	5/39	0,80 [0,15; 4,09]	0,82 [0,24; 2,83]	-0,02 [-0,17; 0,12]	0,1494
Moderat	0/32	3/32	<,0001 [<,0001; 0,00]	NE [NE; NE]	-0,09 [-0,20; 0,01]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.6A, S. 288 - 295

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate des UE Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der Patienten mit Liposarkom

	Eribulin Ereignisse/N[1]	**Dacarbazin Ereignisse/N[1]**	**OR [95 %-KI[2]]**	**RR [95 %-KI[2]]**	**ARD [95 %-KI[2]]**	**p-Wert Int.[3]**
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Altersgruppe						
<65	29/54	25/54	1,35 [0,59; 3,07]	1,16 [0,79; 1,70]	0,07 [-0,11; 0,26]	0,9541
>=65	9/16	9/18	1,29 [0,27; 6,12]	1,13 [0,60; 2,12]	0,06 [-0,27; 0,40]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Geschlecht						
Weiblich	17/32	12/21	0,85 [0,24; 2,95]	0,93 [0,57; 1,52]	-0,04 [-0,31; 0,23]	0,3602
Männlich	21/38	22/51	1,63 [0,64; 1,14]	1,28 [0,84; 1,96]	0,12 [-0,09; 0,33]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Ethnie						
Kaukasier	26/51	25/51	1,08 [0,46; 2,53]	1,04 [0,71; 1,53]	0,02 [-0,17; 0,21]	0,2189
Nicht-Kaukasier	4/6	2/7	5,00 [0,31; 93,11]	2,33 [0,64; 8,57]	0,38 [-0,12; 0,89]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Ethnische Herkunft						
Hispanisch oder Lateinamerikaner	3/8	2/8	1,80 [0,14; 28,99]	1,50 [0,34; 6,70]	0,13 [-0,33; 0,58]	0,7424
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikaner	27/49	25/50	1,23 [0,52; 2,91]	1,10 [0,76; 1,60]	0,05 [-0,15; 0,25]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	24/38	16/41	2,68 [0,98; 7,36]	1,62 [1,03; 2,55]	0,24 [0,03; 0,46]	0,0225
>2	14/32	18/31	0,56 [0,18; 1,70]	0,75 [0,46; 1,24]	-0,14 [-0,39; 0,10]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Region						
USA und Kanada	12/24	12/25	1,08 [0,31; 3,83]	1,04 [0,59; 1,85]	0,02 [-0,26; 0,30]	0,1113
Westeuropa, Australien und Israel	19/36	20/37	0,95 [0,34; 2,63]	0,98 [0,64; 1,50]	-0,01 [-0,24; 0,22]	
Osteuropa, Lateinamerika und Asien	7/10	2/10	9,33 [0,88; 127,01]	3,50 [0,95; 12,90]	0,50 [0,12; 0,86]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; ECOG PS zu Baseline						
0	18/35	11/24	1,25 [0,39; 4,03]	1,12 [0,65; 1,93]	0,06 [-0,20; 0,32]	0,6278
1	18/33	17/42	1,77 [0,64; 4,91]	1,35 [0,83; 2,18]	0,14 [-0,09; 0,37]	
2	2/2	6/6	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Anthrazyklin						
Ja	38/69	34/71	1,33 [0,65; 2,74]	1,15 [0,83; 1,59]	0,07 [-0,09; 0,24]	NE
Nein	0/1	0/1	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Gemcitabin						
Ja	11/23	13/22	0,64 [0,17; 2,40]	0,81 [0,47; 1,40]	-0,11 [-0,40; 0,18]	0,1377
Nein	27/47	21/50	1,86 [0,77; 4,52]	1,37 [0,91; 2,06]	0,16 [-0,04; 0,35]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Ifosfamid						
Ja	31/54	23/47	1,41 [0,60; 3,32]	1,17 [0,81; 1,70]	0,09 [-0,11; 0,28]	0,6437
Nein	7/16	11/25	0,99 [0,23; 4,17]	0,99 [0,49; 2,02]	-0,00 [-0,31; 0,31]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Taxan						
Ja	9/20	9/18	0,82 [0,19; 3,51]	0,90 [0,46; 1,76]	-0,05 [-0,37; 0,27]	0,3771
Nein	29/50	25/54	1,60 [0,69; 3,74]	1,25 [0,86; 1,82]	0,12 [-0,07; 0,31]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Trabectedin						
Ja	24/44	24/45	1,05 [0,42; 2,62]	1,02 [0,70; 1,50]	0,01 [-0,20; 0,22]	0,3652
Nein	14/26	10/27	1,98 [0,58; 6,86]	1,45 [0,79; 2,67]	0,17 [-0,10; 0,43]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Zielgerichtete Therapie						
Ja	2/4	3/6	1,00 [0,04; 23,66]	1,00 [0,28; 3,54]	0,00 [-0,63; 0,63]	0,8202
Nein	36/66	31/66	1,36 [0,65; 2,84]	1,16 [0,83; 1,63]	0,08 [-0,09; 0,25]	

	Eribulin Ereignisse/N[1]	Dacarbazin Ereignisse/N[1]	OR [95 %-KI[2]]	RR [95 %-KI[2]]	ARD [95 %-KI[2]]	p-Wert Int.[3]
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie; Vorherige Anti-Krebs Therapien: Andere						
Ja	10/22	17/33	0,78 [0,23; 2,64]	0,88 [0,50; 1,55]	-0,06 [-0,33; 0,21]	0,2328
Nein	28/48	17/39	1,81 [0,71; 4,65]	1,34 [0,87; 2,06]	0,15 [-0,06; 0,36]	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie aber ohne Neutropenie; AJCC Score						
Hoch	20/38	19/39	1,70 [0,44; 3,14]	1,08 [0,69; 1,68]	0,04 [-0,18; 0,26]	0,6107
Moderat	18/32	14/32	1,65 [0,55; 4,98]	1,29 [0,78; 2,12]	0,13 [-0,12; 0,37]	

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ARD: Absolute Risikodifferenz; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Unerwünschten Ereignissen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PS: Performance Status; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

1 Anzahl der Patienten im Sicherheitsanalyseset.
2 Asymptotisches 95 %-KI wurde berechnet.
3 p-Wert der Interaktion wurde berechnet mittels des Breslow-Day Tests.
(Eisai 2016), 309 Sub-population Tables 9OCT2015.pdf, Table T_Ger4_1.3.3.2.7A, S. 304 - 311

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, gemessen an der Inzidenzrate der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inklusive febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie, werden nur ergänzend dargestellt und nicht weiter kommentiert, da diese nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin (Halaven®) wird die Phase III Studie 309 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Studie 309

wurden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Es ergeben sich folgende Ergebnisse für die Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom:

Gesamtüberleben (OS)

In der zugelassenen Zielpopulation der Patienten mit Liposarkom zeigte Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin einen statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten (15,6 Monate vs. 8,4 Monate, p=0,0006). Basierend auf dem Cox-Propotional-Hazard-Modell, das nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des OS (HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75]).

Progressionsfreies Uberleben (PFS)

Eribulin zeigte gegenüber Dacarbazin einen statistisch signifikanten Vorteil im medianen progressionsfreien Überleben von 1,2 Monaten (2,9 Monate vs. 1,7 Monate, p=0,0015). Basierend auf dem Cox-Propotional-Hazard-Modell, das nach geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR=0,52; 95 %-KI [0,35; 0,78]).

Morbidität

Für das Symptom „Insomnie“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigte Eribulin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion hinsichtlich der Verschlechterung des Symptoms (HR=0,52, 95 %-KI [0,32; 0,88], p=0,0124) im Vergleich zu Dacarbazin. Für die Dimensionen „Schmerzen“ und „körperliche Beschwerden“ des EQ-5D Fragebogens ergibt sich ein relevanter Vorteil für Eribulin (LS-MWD=–0,20; 95 %-KI [–0,31; –0,08], p=0,0008; SMD mittels Hedges’g 95 %-KI [–0,98; –0,23]). Für die anderen Symptome bzw. Dimensionen sowie den EQ-5D Index Score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eribulin zeigte für die Funktionsklassen „physisches Funktionsniveau“ (HR=0,55, 95 %-KI [0,33; 0,91], p=0,0193) und „soziales Funktionsniveau“ (HR=0,35, 95 %-KI [0,20; 0,62], p=0,0002) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile. Für die anderen Funktionsklassen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Verträglichkeit

In der Population der Patienten mit Liposarkom war die mediane Nachverfolgungszeit in der Eribulin-Gruppe länger als die in der Dacarbazin-Gruppe (97,5 Tage vs. 51,0 Tage). Die Bewertung der Verträglichkeit wurde daher primär anhand der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ermittelt.

Dabei ergab sich für keine UE Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Dacarbazin. Bei peripherer Neuropathie, Alopezie und Thrombozytopenie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das Hazard Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht interpretierbar. In den Fällen, in denen das HR darüberhinaus auch nicht berechenbar war, wurde die absolute Risikodifferenz für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und in signifikanten Fällen zusätzlich das relative Risiko zur Ableitung eines Zusatznutzens bestimmt, auch wenn dieses wegen der sehr ungleichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin verzerrt war. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin für das UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Für den primären Endpunkt OS und den sekundären Endpunkt PFS zeigt sich ein konsistentes Bild über die Subgruppen hinweg, das einen Vorteil von Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin nachweist. Die gefundenen Interaktionen sind in meisten Fällen quantitativ mit gleichgerichteten Effekten, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Daher beruht die Herleitung des Zusatznutzens für OS und PSF auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich vereinzelt Hinweise oder Belege für Interaktionen zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen. In den meisten Fällen bestätigen die Subgruppenanalysen die Gesamtanalyse. Die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen werden aus diesem Grund als zufällig angesehen. Daher beruht die Herleitung des Zusatznutzens für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

Für den Endpunkt Verträglichkeit finden sich ebenfalls vereinzelt Hinweise oder Belege für Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenen Merkmalen. Dabei zeigt sich ein konsistentes Bild im Vergleich mit der gesamten Population. Daher beruht die Herleitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 309 nicht identifiziert werden. Die Herleitung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur ZVT Dacarbazin beruhte für alle berücksichtigten Endpunkte auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

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

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

Tabelle 4-75: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - Studien für indirekte Vergleiche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	ja	ja	abgeschlossen	46 Monate	Eribulin, Dacarbazin

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-75 ist der 02.02.2016. Eine Aktualisierung erfolgte am 04.04.2016.

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

Tabelle 4-76: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT)

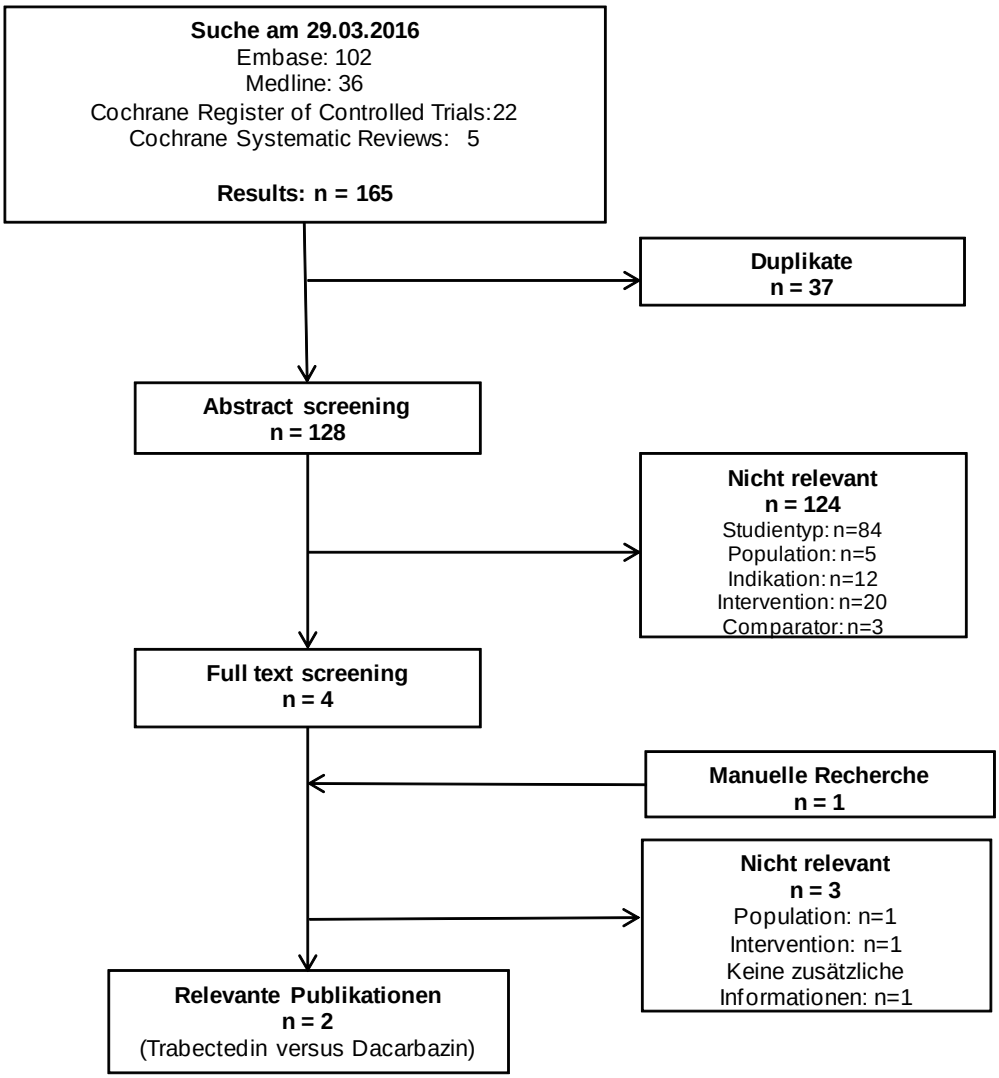


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich

In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für indirekte Vergleiche dargestellt. Die angewandte Methodik dazu findet sich in Abschnitt 4.2.3.2 und in Anhang 4-A. Die Literaturrecherche vom 29.03.2016 nach RCTs für indirekte Vergleiche ergab 165 Treffer, von denen 37 Duplikate waren. Die übrigen 128 Treffer wurden bis auf vier im Titel-/Abstractscreening gemäß Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Davon wurden drei Publikationen im Volltextscreening ausgeschlossen (Demetri 2015a; Demetri 2015c; Patel 2015b) (siehe Anhang 4-C). Somit wurde in der bibliografischen Literaturrecherche eine relevante Publikation identifiziert (Demetri 2015b). Diese Publikationen

beziehen sich auf den Wirkstoff Trabectedin vs. Dacarbazin. Eine weitere Studie wurde mittels manueller Recherche identifiziert. Für diese Studie liegt ein zweiter Datenschnitt für das OS als finale Analyse inklusive Subgruppenanalysen vor, allerdings nicht als Vollpublikation, sondern als (vorgetragene) Kongresspräsentation (Patel 2015a). Da es sich hierbei um einen zweiten Datenschnitt derselben Studie handelt, wird die Studien- und Datenqualität als gleichwertig zur Vollpublikation der Studie zum ersten Datenschnitt gewertet.

Somit wurden zwei Publikationen eingeschlossen (Demetri 2015b; Patel 2015a).

Für den Wirkstoff Ifosfamid wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT)

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

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

Tabelle 4-77: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – - Studien für indirekte Vergleiche (ZVT)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT01343277, ET743SAR3007, CR018004	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche in Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP wurde am 06.04.2016 und die Suche in PharmNet.Bund am 24.05.2016 durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister ergaben sich für die Suche nach Studien für den indirekten Vergleich für Trabectedin 87 Treffer, für Ifosfamid 272 Treffer und für Dacarbazin 50 Treffer. Somit ergaben sich für den indirekten Vergleich aus der Studienregisterrecherche insgesamt 409 Treffer. Die für einen indirekten Vergleich relevante Studie (Demetri 2015b) wurden in drei Registereinträgen identifiziert, die in Tabelle 4-77 genannt sind. Die ausgeschlossenen 406 Studieneinträge sind unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D aufgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: - Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Tabelle 4-78: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel						
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	ja	ja	nein	ja, (Eisai 2015)	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016b) EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 2016) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2016)	ja (Schöffski 2016)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT01343277, ET743SAR3007, CR018004	nein	nein	ja	nein	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	(Demetri 2015b; Patel 2015a)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Studie ET743-SAR-3007 (Demetri 2015b) wurde in den indirekten Vergleich eingeschlossen. In dieser Vollpublikation wurden die Ergebnisse der finalen Analyse von Trabectedin und Dacarbazin für den Endpunkt PFS in der ITT-Population für die Gesamtpopulation und nach Subgruppen sowie ein erster Datenschnitt zum OS aus einer Interimanalyse berichtet.

Für diese Studie liegt ein zweiter Datenschnitt für das OS als finale Analyse inklusive Subgruppenanalysen vor, allerdings nicht als Vollpublikation, sondern als vorgetragene Kongresspräsentation (Patel 2015a). Da es sich hierbei um einen zweiten Datenschnitt derselben Studie handelt, wird die Studien- und Datenqualität als gleichwertig zur Vollpublikation der Studie zum ersten Datenschnitt gewertet.

Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den indirekten Vergleich

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**
Studie 309	RCT, open-label, multizentrisch	Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom (WTS) der Subytpen Lipo- oder Leiomyosarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden	Eribulin (n=228) Dacarbazin (n=224)	Prä-Randomisierungsphase: 21 Tage Randomisierungsphase (bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase): Primäranalyse bis zum Zeitpunkt des Data Cut-off bei 353 Todesfällen (a priori festgelegt) Extensionsphase (bestehend aus Behandlungs[1]- und Nachbeobachtungsphase): Bis zum Tod des Patienten	Zeitraum der Durchführung: 10. März 2011 – 02. Januar 2015 Orte der Durchführung: 130 Zentren in 23 Ländern	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben (OS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Verträglichkeit Explorativer Endpunkt: • Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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**
ET743-SAR-3007	RCT, offen, parallel, multizentrisch, klinische Phase III	Patienten im Alter von 15 Jahren und darüber mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastatischen Liposarkom oder Leiomyosarkom, die zuvor mit mindestens entweder einer Kombination eines Anthrazyklins und Ifosfamid oder einem Anthrazyklin und einer oder mehreren zusätzlichen Chemotherapieregimen behandelt wurden. Patienten mussten eine adäquate Funktion des Knochenmarks, der Niere und der Leber aufweisen und einen ECOG PS 0 oder 1 haben. Ausgeschlossen waren Patienten mit bekannten ZNS Metastasen, myokardialem Infarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor Einschluss in die Studie und einer Herzinsuffizienz von NYHA Stadium >/= II.	Tarbectedin (n=345) Dacarbazin (n=173)	Screeningphase: Nicht berichtet. Primäre Behandlungsphase: Die Studienmedikationen wurden am jeweils ersten Tag eines jeden 21-Tages-Zyklus verabreicht. Studienende: Klinischer Datenschnitt: 16. September 2013	Zeitraum der Durchführung: Mai 2011 bis September 2013 Orte der Durchführung: 85 Studienzentren in 4 Ländern (Australien, Brasilien, Neuseeland, USA)	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben (OS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • Progressionsfreies Überleben (PFS) Sicherheitsendpunkt: • Verträglichkeit

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**
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; etc.: et cetera; ggf: gegebenenfalls; n: Anzahl; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomized Controlled Trial; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome; z. B.: zum Beispiel 1 Alle Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Primäranalyse (nach 353 Todesfällen) in der Randomisierungsphase waren, sind in die Extensionsphase gekommen und dort weiterbehandelt bzw. -beobachtet worden.						

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studie 309	1,4 mg/m² KOF i.v. Infusion von Eribulinmesylat (entsprechen 1,23 mg/m² Eribulin) innerhalb von 2 bis 5 Minuten am Tag 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus	850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² (bestimmt durch den medizinischen Studienleiter oder seinen Bevollmächtigten), i.v. Dacarbazin Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach instutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus	Nicht relevant.
ET743-SAR-3007	1,5mg/m² Trabectedin als 24h i.v. Infusion.	1g/m² Dacarbazin als 20- bis 120-Minuten i.v. Infusion	Nicht relevant.
etc.: et cetera; g: Gramm; ggf: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m: Meter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel.			

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT für indirekte Vergleiche

ET743-SAR-3007		
Auswertungspopulation	**Trabectedin**	**Dacarbazin**
Randomisiert im Verhältnis 2:1 (ITT-Population)	345 (100 %)	173 (100 %)
Full Analysis Set (FAS)	345 (100 %)	173 (100 %)
Safety Analysis Set (SAF)	340 (98,6 %)	155 (89,6 %)

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Studienpopulation: Demografische und Baseline-Charakteristika – RCT ET743-SAR-3007 zur ZVT (FAS)

	ET743-SAR-3007	
	Trabectedin N=345	**Dacarbazin N=173**
Geschlecht, n (%)		
männlich	107 (31 %)	47 (27 %)
weiblich	238 (69 %)	126 (73 %)
Alter (Jahre)		
Median (Range)	57 (18-81)	56 (17-79)
Body Mass Index (BMI) zu Baseline (kg/m²)		
Median (Range)	28,21 (14,5-78,1)	27,05 (13,3-66,7)
Histologie, n (%)		

	ET743-SAR-3007	
	Trabectedin N=345	**Dacarbazin N=173**
Leiomyosarkom	252 (73 %)	126 (73 %)
Liposarkom	93 (27 %)	47 (27 %)
Baseline ECOG PS, n (%)		
0	171 (50 %)	86 (50 %)
1	174 (50 %)	87 (50 %)
Frühere Chemotherapielinien, n (%)		
1	38 (11 %)	23 (13 %)
2	160 (46 %)	75 (43 %)
3	87 (25 %)	43 (25 %)
4	37 (11 %)	21 (12 %)
> 4	23 (7 %)	11 (6 %)
Bestes Ansprechen auf die letzte Linie der vorherigen Chemotherapie, n (%)		
Vollständiges Tumoransprechen (Complete Response, CR)	4 (1 %)	3 (2 %)
Teilweises Tumoransprechen (Partial Response, PR)	28 (8 %)	14 (8 %)
Keine Änderung (stable disease)	114 (33 %)	51 (30 %)
Progression der Erkrankung	198 (57 %)	103 (60 %)
Unbekannt / fehlend	1 (0 %)	2 (1 %)
Frühere Operation wegen Malignität, n (%)		
Ja	327 (95 %)	158 (91 %)
Nein	18 (5 %)	15 (9 %)
Frühere Radiotherapie wegen Malignität, n (%)		
Ja	176 (51 %)	80 (46 %)
Nein	169 (49 %)	93 (54 %)
Zeit von initialer Diagnose zur Randomisierung (Monate)		
Median (Range)	33,94 (2,5-318,5)	27,10 (1,6-267,1)
Zeit von letzter Progression zur Randomisierung (Monate)		
Median (Range)	0,85 (0,0-13,7)	0,82 (0,1-9,8)

BMI: Body Mass Index; CR: Complete Response (vollständiges Tumoransprechen), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm, m²: Quadratmeter, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Gesamtzahl Patienten; PR: Partial Response (teilweises Tumoransprechen); PS: Performance Status

ET743-SAR-3007

Die anhand der Patienten des FAS ermittelten demografischen Charakteristika und die Charakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-82 dargestellt. Die Studienpopulation bestand in der Auswertungspopulation aus 518 männlichen und weiblichen Patienten im Alter ≥17 Jahre, von denen 73 % ein Leiomyosarkom aufwiesen und 27 % ein Liposarkom. Jeweils 50 % der Patienten hatten einen ECOG PS zu Baseline von 0 und 1. Etwa die Hälfte der Patienten hatten ein bis zwei frühere Chemotherapielinien. Etwa 58 % der Patienten hatten eine Progression der Erkrankung nach Beginn der letzten Linie der vorherigen Chemotherapie. Fast alle Patienten hatten eine frühere Operation wegen einer Malignität, etwa jeder zweite eine frühere Radiotherapie wegen einer Malignität. Die Zeit von initialer Diagnose zur Randomisierung betrug 34 Monate in der Trabectedingruppe und 27 Monate in der Dacarbazingruppe. Die Zeit von der letzten Progression bis zur Randomisierung betrug im Median weniger als einen Monat.

Im Folgenden werden die Studien ET743-SAR-3007 und 309 gegenübergestellt und diskutiert.

Tabelle 4-83: Indirekter Vergleich - Studienvergleich – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 309	**ET743-SAR-3007**
Patientenpopulation	Patienten mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem Liposarkom oder Leiomyosarkom, welches nicht mehr durch kurative Operation oder Radiotherapie behandelt werden konnte. Es mußte eine Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung eingetreten sein nach vorheriger Behandlung mit mindestens zwei systemischen Standardregimen für das fortgeschrittene Weichteilsarkom, die ein Anthrazyklin einschlossen (wenn nicht kontraindiziert).	Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Lipo- oder Leiomyosarkom, die zuvor mit mindestens einem Anthrazyklin mit oder ohne Ifosfamid und mindestens einem zusätzlichen Chemotherapieregime behandelt wurden.
Dacarbazin Dosis	850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² als i.v. Infusion über 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten nach Richtlinie des Zentrums) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus	1 g/m² als eine 20- bis 120-minütige i.v. Infusion an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus.
Medianes Alter (Jahre)	56	57
Geschlecht Männlich, %	33 %	29,70 %
Anteil Kaukasier, %	73 %	76 %

	Studie 309	**ET743-SAR-3007**
ECOG PS zu Baseline, %		
0	45 %	49,60 %
1	52 %	50,40 %
2	4 %	0 %
Frühere Therapielinien, %		
1	10,60 %	11,80 %
2	47,60 %	45,40 %
3	23,50 %	25,10 %
4	8,60 %	11,20 %
>4	9,70 %	6,60 %
Anteil Patienten mit früherer Operation wegen Malignität		
Ja	100 %	93,60 %
Histologie		
Leiomyosarkom %	66 %	73 %
Liposarkom %	34 %	27 %
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance Status (Demetri 2015b; Eisai 2015; Patel 2015a; Schöffski 2016)		

Tabelle 4-84: Indirekter Vergleich - Studienvergleich der Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 309		**ET743-SAR-3007**	
	Eribulin	**Dacarbazin**	**Trabectedin**	**Dacarbazin**
Anteil Patienten mit nachfolgender Krebstherapie	69 %	63 %	47 %	56 %
Pazopanib	25 %	28 %	18 %	28 %
Dacarbazin	34 %	8 %	17 %	6 %
Radiation	23 %	20 %	10 %	15 %
Gemcitabin	21 %	21 %	9 %	15 %
Operation	16 %	17 %	7 %	10 %
Docetaxel	8 %	10 %	6 %	12 %
Ifosfamid	12 %	10 %	2 %	6 %
Doxorubicin	11 %	7 %	3 %	3 %
Eribulin	0 %	0 %	3 %	1 %
Trabectedin	16 %	12 %	1 %	2 %
Andere	4 %	8 %	0 %	0 %

Bezüglich der Patientenpopulation, Demographie und Baseline Charakteristika fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studien. In der Studie 309 wurden auch Dacarbazin Dosen ungleich 1.000 mg/m² verwendet. Um diesen Effekt abzuschätzen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der nur Patienten der Studie 309 eingeschlossen wurden, die für eine Dacarbazinbehandlung mit einer Dosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren. Bezüglich der Nachfolgetherapien zur Krebsbehandlung zeigte sich ein leicht erhöhter Anteil Patienten mit Folgetherapien in der Studie 309. Es wurde dabei nicht von einem relevanten Grund für eine Verzerrung ausgegangen, so dass die Studien insgesamt als ausreichend ähnlich angesehen wurden, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-85: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 309	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
ET743-SAR-3007	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja	Hoch

Die Studie 309 wurde als RCT durchgeführt und entspricht gemäß der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der Studie 309 im Sinne der Evidence based Medicine (EbM) ist als sehr gut anzusehen. Bei der Studienpopulation handelte es sich um Patienten, bei denen eine kurative Behandlung mittels Operation oder Strahlentherapie nicht mehr möglich war. In dieser palliativen Therapiesituation besteht das vorrangige Therapieziel in einer Verlängerung der Überlebenszeit sowie der Turmorkontrolle und dem bestmöglichen Funktionserhalt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert waren. Ein Cross-over der Patienten zwischen den beiden Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt.

Auch sonstige Aspekte liegen nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie 309 als niedrig einzustufen.

Den vorliegenden Unterlagen der Studie ET743-SAR-3007 zufolge erfolgte aufgrund einer Randomisierungssequenz eine rein zufällige Gruppenzuteilung. Sowohl die Patienten als auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung gegenüber nicht verblindet. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass für sämtliche Analysen das ITT-Prinzip und die Daten aller Patienten analysiert wurden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ET743-SAR-3007 aufgrund nicht ausreichend umfassender Informationen als hoch eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamt-überleben	PFS	Verträglich-keit[1]
Studie 309	ja	ja	ja
ET743-SAR-3007	ja	ja	ja

PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)

1 Im Rahmen der Verträglichkeit wurden folgende Einzel-UE betrachtet: Anämie, Anorexie, Diarrhoe, Fatigue, Hypertonie, Leukopenie, Übelkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erbrechen. Selektionskriterium war eine Inzidenz von mindestens 5 % in einer der beiden Studien. Daten zu den Kategorien jegliche UE, SUE, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 und UE, die zum Studienabbruch führten, lagen für die Studie ET743-SAR-3007 nicht vor.

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Eribulin	Dacarbazin	Trabectedin
1	Studie 309	●	●	
1	ET743-SAR-3007		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

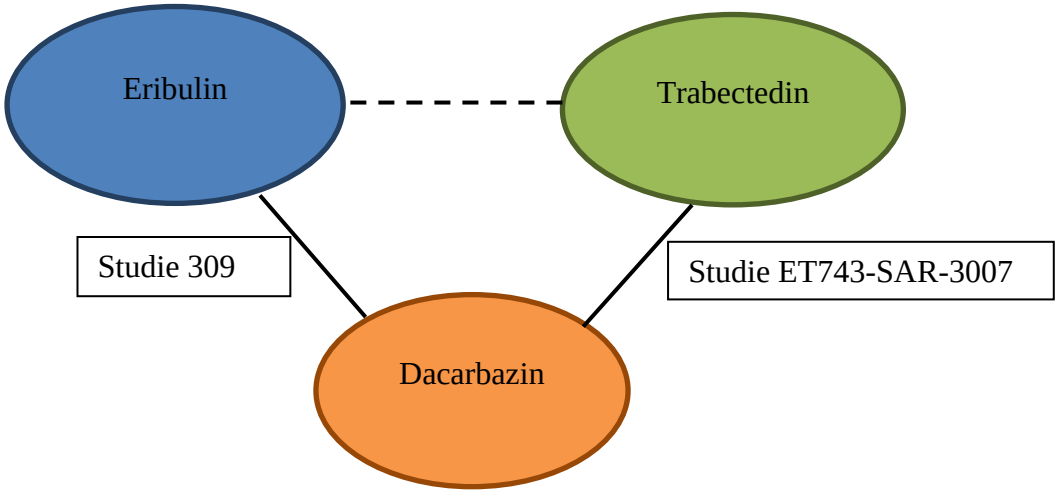


Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Gesamtüberleben (OS)“ zwischen Eribulin und Trabectedin

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
Studie 309	Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten bekannten Erhebungszeitpunkt, an dem sie noch lebten, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Januar 2015 noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 02. Januar 2015 statt. Die Analysen zum Endpunkt OS bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom ein (ITT-Population (FAS)), die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprechen. Die HR mit dem zweiseitigen 95 %-KI von Eribulin versus Dacarbazin basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Merkmal Behandlungsarm als Kovariate sowie geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier-Schätzers, welcher für die Kalkulation der beiden Grenzen des KIs herangezogen wurde, angewendet. Der p-Wert basiert auf einem zweiseitigen Log-Rank Test zum Signifikanzniveau 0,05, welcher für die gesamte Studienpopulation nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifzierungsfaktor Tumor-Histologie. Da in der Studie ET743-SAR-3007 für Dacarbazin eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen war, in der Studie 309 aber Startdosen von 850, 1.000 und 1.200 mg/m², wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die in der Dacarbazingruppe nur Patienten mit einer vorgesehenen Startdosis von 1.000 mg/m² enthielt.
ET743-SAR-3007	Das OS wurde erfasst als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod. Patienten, die nicht im Studienzeitraum verstarben, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass sie noch lebten. Es wurde ein HR mit 95 %-KI auf Basis eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells für die ITT-Population berechnet. Die Ergebnisse wurden der Publikation (Patel 2015a) entnommen. Da in der Studie ET743-SAR-3007 für Dacarbazin eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen war, in der Studie 309 aber Startdosen von 850, 1.000 und 1.200 mg/m², wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die in der Dacarbazingruppe nur Patienten mit einer vorgesehenen Startdosis von 1.000 mg/m² enthielt.

CSR: Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention–to- treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ET743-SAR-3007	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial ist jedoch als niedrig einzustufen, da eine Beeinflussung der Ergebnisse zum OS durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die gemäß IVRS von einem Liposarkom betroffen waren (relevante Population gemäß deutscher Fachinformation). Es lagen keine sonstigen Aspekte für die Beeinflussung des Verzerrungspotenzials vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS ist daher insgesamt als niedrig einzustufen (siehe Tabelle 4-12, Anhang 4-F).

Für Studie ET743-SAR-3007 lag auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene zeigten sich keine weiteren Aspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial wegen der Einstufung auf Studienebene auch auf Endpunkteebene als hoch eingeschätzt.

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.

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven der Analyse zum OS in der Studie 309 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom mit der Hauptanalyse dargestellt.

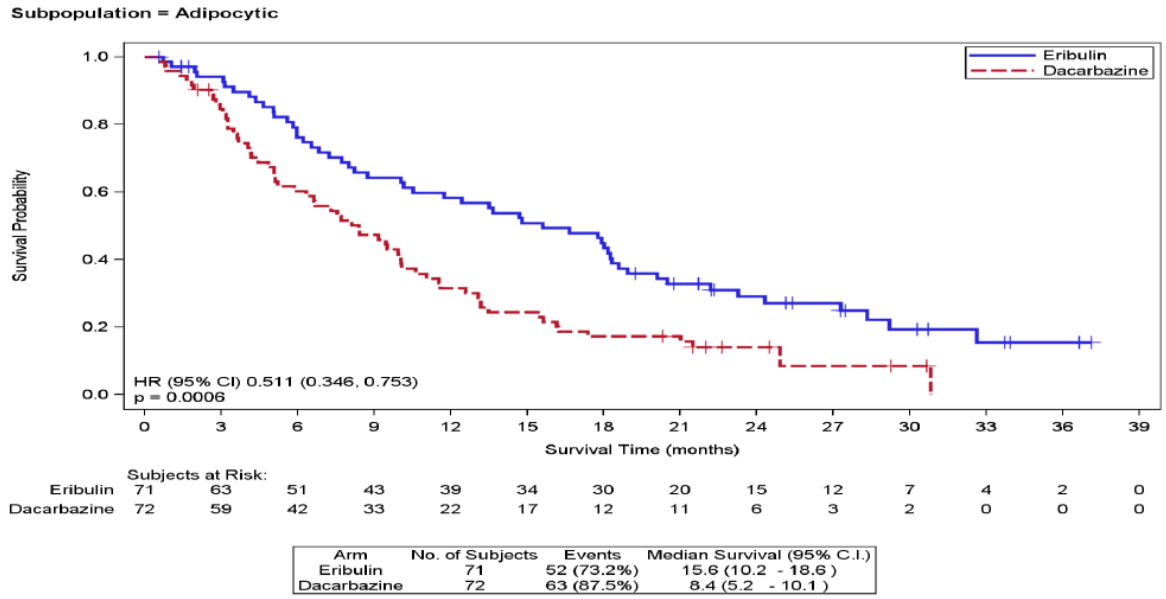


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für OS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom

Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; No.: Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS)

Quelle: (Eisai 2015), Studienbericht, Abbildung 14.2.1.4.1, S. 310

Eine Kaplan-Meier-Kurve der Analyse zum OS in Patienten mit Liposarkom liegen für die Studie ET743-SAR-3007 nicht vor.

Im Folgenden wird die Ergebnistabelle der Analyse zum OS in den Studien 309 und ET743-SAR-3007 für die relevante Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Analyse	Studie	Patienten mit Ereignis Testmedikation[2] n/N	Patienten mit Ereignis Dacarbazin n/N	HR [95 %-KI]
Hauptanalyse	309	52/71	63/72	0,51 [0,35; 0,75]
	ET743-SAR-3007 Finale Analyse	nb	nb	1,05 [0,69; 1,60]
Sensitivitätsanalyse[1]	309	52/71	38/46	0,56 [0,36; 0,86]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Tod aus jeglicher Ursache); N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; nb: nicht berichtet

1 Sensitivitätsanalyse: Selektion der Patienten der Dacarbazingruppe, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren.

2 Studie 309: Eribulin; Studie ET743-SAR-3007: Trabectedin

In der Studie 309 zeigte sich in der Hauptanalyse mit einem HR von 0,51 (95 %-KI [0,35; 0,75]) ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin. Die Robustheit dieses Ergebnisses zeigte die Sensitivitätsanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren. In der Studie ET743-SAR-3007 zeigte sich in der finalen Analyse im OS kein Vorteil für Dacarbazin (HR=1,05; 95 %-KI [0,69; 1,60]).

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

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

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

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 wurden insgesamt als ausreichend gleichartig eingestuft, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Details zum Vergleich der Populationen, Demographie, Baseline Charakteristika und nachfolgenden Krebstherapien finden sich in Kapitel 4.3.2.1.2.1.

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,49 (95 %-KI [0,27; 0,86]) zugunsten von Eribulin. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten enthielt, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für OS aus RCT für indirekte Vergleiche

Analyse	Indirekter Vergleich Eribulin vs. Trabectedin HR [95 %-KI]
Hauptanalyse	0,49 [0,27; 0,86]
Sensitivitätsanalyse[1]	0,53 [0,29; 0,97]
1 Sensitivitätsanalyse: Selektion der Patienten der Dacarbazingruppe, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie 309 auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Die Studie ET743-SAR-3007 wurde überwiegend in Ländern durchgeführt, die einen medizinischen Standard aufweisen, der grundsätzlich mit Deutschland vergleichbar ist, so dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

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 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - PFS

Anzahl Studien	Studie	Eribulin	Dacarbazin	Trabectedin
1	Studie 309	●	●	
1	ET743-SAR-3007		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

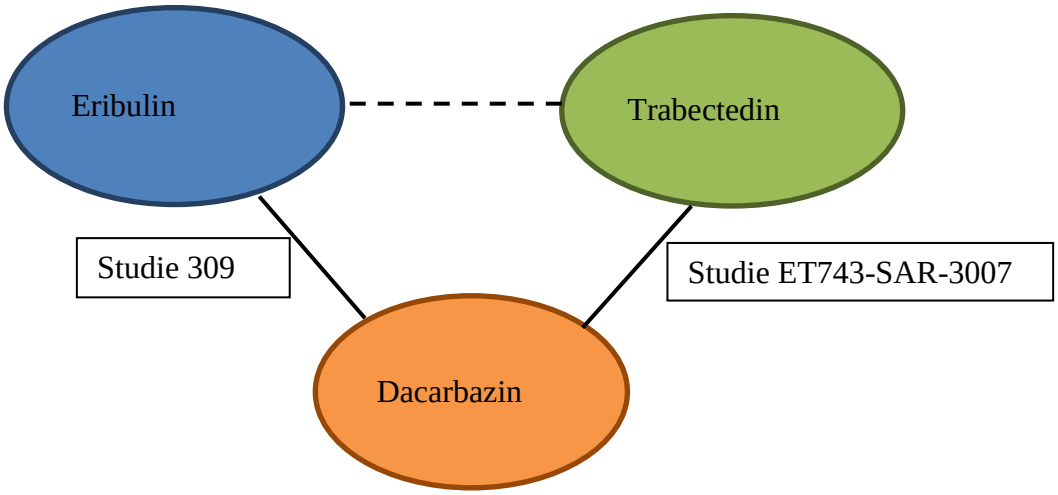


Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „PFS“ zwischen Eribulin und Trabectedin

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
Studie 309	Das PFS war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur erstmaligen dokumentierten Erkrankungsprogression basierend auf der objektiven Bewertung durch den Prüfarzt (oder bei Bedarf durch das Imaging Labor) gemäß RECIST 1.1 oder dem Zeitpunkt des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 02. Januar 2015 kein Ereignis hatten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Analysen für den Endpunkt PFS bezogen alle randomisierten Patienten mit Liposarkom (nach IVRS) ein (ITT-Population (FAS)), die der Zielpopulation gemäß deutscher Fachinformation entsprachen. Die HR von Eribulin versus Dacarbazin mit dem zweiseitigen 95 %-KI basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Merkmal Behandlungsarm als Kovariate und geografischer Region, Tumor-Histologie und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS als Strata für die gesamte Studienpopulation und analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den Stratifizierungsfaktor Tumor-Histologie. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier-Schätzers, welcher für die Kalkulation der beiden Grenzen des KIs herangezogen wurde, angewendet. Der p-Wert basierte auf einem zweiseitigen Log-Rank Test zum Signifikanzniveau 0,05, welcher nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert wurde, analog für die Analyse der Liposarkom-Patienten, dort allerdings ohne den nicht zutreffenden Stratifzierungsfaktor Tumor-Histologie. Da in der Studie ET743-SAR-3007 für Dacarbazin eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen war, in der Studie 309 aber Startdosen von 850, 1.000 und 1.200 mg/m², wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die in der Dacarbazingruppe nur Patienten enthielt, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren.
ET743-SAR-3007	Das progressionsfreie Überleben wurde erfasst als Zeit von der Randomisierung bis zur Erkrankungsprogression oder Tod, wenn dieser vor der Progression eintrat. Die Prüfärzte bewerteten das Tumoransprechen anhand radiografischer Bilder alle sechs Wochen in den ersten 36 Wochen und alle neun Wochen danach bis zur Erkrankungsprogression, zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie oder zum Tod. Der PFS Endpunkt wurde in etwa 60 % der Patienten durch ein Audit durch unabhängige Radiologen validiert, die bezüglich der Behandlung verblindet waren. Patienten, die nicht im Studienzeitraum eine Progression hatten oder verstarben, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass sie noch keine Progression hatten und noch lebten. Es wurde ein HR mit 95 % Konfidenzintervall auf Basis eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells für die ITT-Population berechnet. Die Ergebnisse wurden der Publikation (Demetri 2015b) entnommen. Da in der Studie ET743-SAR-3007 für Dacarbazin eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen war, in der Studie 309 aber Startdosen von 850, 1.000 und 1.200 mg/m², wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die in der Dacarbazingruppe nur Patienten enthielt, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren.

FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; ITT: Intention-to-treat; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzindervall; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

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

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

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ET743-SAR-3007	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde gemäß Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial ist jedoch als niedrig einzustufen, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des PFS durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist, nicht zuletzt da es sich bei der Studie 309 um eine aktiv-kontrollierte Studie handelt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vorab definiert worden waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die gemäß IVRS von einem Liposarkom betroffen waren (relevante Population nach deutscher Fachinformation). Es lagen keine sonstigen Aspekte für die Beeinflussung des Verzerrungspotenzials vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie 309 nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS ist daher als niedrig einzustufen (siehe Tabelle 4-17, Anhang 4-F).

Für Studie ET743-SAR-3007 lag auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene zeigten sich keine weiteren Aspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial wegen der Einstufung auf Studienebene auch auf Endpunkteebene als hoch eingeschätzt.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Analyse	Studie	Patienten mit Ereignis Testmedikation[2] n/N	Patienten mit Ereignis Dacarbazin n/N	HR [95 %-KI]
Hauptanalyse	309	57/71	59/72	0,52 [0,35; 0,78]
	ET743-SAR-3007 Finale Analyse	63/93	27/47	0,55 [0,34; 0,87]
Sensitivitätsanalyse[1]	309	57/71	38/46	0,57 [0,37; 0,90]

n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Erkrankungsprogression oder Tod); N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; nb: nicht berichtet
1 Sensitivitätsanalyse: Selektion der Patienten der Dacarbazingruppe der Studie 309, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren
2 Studie 309: Eribulin; Studie ET743-SAR-3007: Trabectedin

In der Studie 309 zeigte sich in der Hauptanalyse mit einem HR von 0,52 (95 %-KI [0,35; 0,78]) ein deutlicher Vorteil für Eribulin. Die Robustheit dieses Ergebnisses zeigte die Sensitivitätsanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren einschloss. In der Studie ET743-SAR-3007 zeigte sich in der finalen Analyse im PFS ein Vorteil von Trabectedin gegenüber Dacarbazin (HR=0,55; 95 %-KI [0,34; 0,87]).

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

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

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

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 wurden insgesamt als ausreichend gleichartig eingeschätzt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Details zum Vergleich der Populationen, Demographie und Baseline Charakteristika finden sich in Kapitel 4.3.2.1.2.1.

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,95 (95 %-KI [0,51; 1,77]) und damit kein signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Trabectedin. Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zeigte eine Sensitivitätsanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren, einschloss.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

Analyse	Indirekter Vergleich Eribulin vs. Trabectedin HR [95 %-KI]
Hauptanalyse	0,95 [0,51; 1,77]
Sensitivitätsanalyse[1]	1,04 [0,54; 1,99]
1 Sensitivitätsanalyse: Selektion der Patienten der Dacarbazingruppe der Studie 309, die für eine Startdosis von 1.000 mg/dl vorgesehen waren. KI: Konfidenzintervall	

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „PFS“ ist gegeben. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

4.3.2.1.3.3 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Verträglichkeit

Anzahl Studien	Studie	Eribulin	Dacarbazin	Trabectedin
1	Studie 309	●	●	
1	ET743-SAR-3007		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

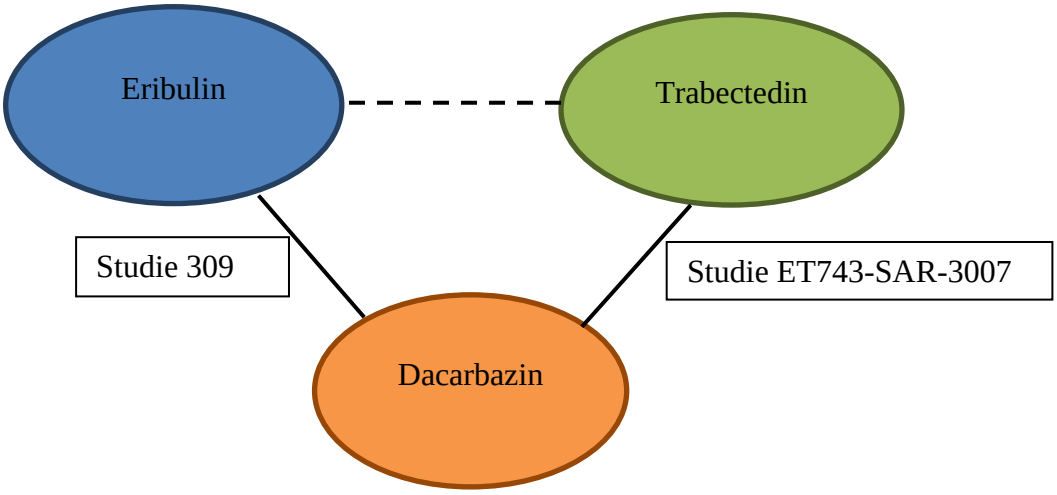


Abbildung 4-10: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für „Verträglichkeit“ zwischen Eribulin und Trabectedin

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Studie 309	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als UE, das während der Studienbehandlung bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis auftrat oder das während der Behandlung wiederkehrte (also bei Vorbehandlung bereits aufgetreten, aber zu Beginn der Studienbehandlung beendet war) oder wenn während der Behandlungsphase im Vergleich zur Vorbehandlungsphase eine Verschlechterung auftrat. Im Rahmen der Verträglichkeit wurden folgende Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrachtet: Anämie, Anoraxie, Diarrhoe, Fatigue, Hypertonie, Leukopenie, Übelkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erbrechen. Selektionskriterium war eine Inzidenz von mindestens 5 % in einer der beiden Studien. Die Analysen der Verträglichkeit bezogen alle randomisierten Patienten ein, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde (Sicherheitsanalyseset). Es wurden relative Risiken und OR mit 95 % Konfidenzintervallen für die Sicherheitspopulation berechnet.
ET743-SAR-3007	Die Verträglichkeit wurde erfaßt als Inzidenzraten der beobachteten unerwünschten Ereignisse in der Sicherheitspopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Im Rahmen der Verträglichkeit wurden folgende Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 betrachtet: Anämie, Anoraxie, Diarrhoe, Fatigue, Hypertonie, Leukopenie, Übelkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erbrechen. Selektionskriterium war eine Inzidenz von mindestens 5 % in einer der beiden Studien. Daten zu den Kategorien jegliche UE, SUE, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 und UE, die zum Studienabbruch führten, lagen für die Studie ET743-SAR-3007 nicht vor. Es wurden relative Risiken und OR mit 95 % Konfidenzintervallen für die Sicherheitspopulation berechnet. Die Inzidenzraten wurden der Publikation (Demetri 2015b) entnommen.

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class;
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;
UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome.

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

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

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie 309	Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
	Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ET743-SAR-3007	Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
	Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie 309 wurde nach Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien als Phase III Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. In der Studie 309 wurde ein potentielles, aber geringfügiges Verzerrungspotenzial in der Nicht-Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patienten noch durch den Arzt zu erwarten war. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicher-

heitspopulation, in die alle randomisierten Patienten mit Liposarkom aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen. Das ITT-Prinzip wurde eingehalten, da der Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Behandlungsgruppen < 5 % betrug. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie nicht erlaubt. Für die Gesamtzahl UE und UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 und das Einzel-UE Neutropenie besteht ein hohes Verzerrungspotenzial, da hier auch Ereignisse enthalten sind, die als Surrogate einzustufen sind (z. B. Änderungen in Laborparametern mit CTCAE Grad 1 und 2 oder Neutropenien ohne die febrile Neutropenie, siehe Tabelle 4-48, Anhang 4-F).

Da sich die Analyse auf die Gesamtpopulation bezieht in der knapp 34% der Patienten mit Liposarkom enthalten sind, wird das Verzerrungzpotenzial als hoch eingestuft.

Für Studie ET743-SAR-3007 lag auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene zeigten sich keine weiteren Aspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial wegen der Einstufung auf Studienebene auch auf Endpunkteebene für alle Einzel-UE als hoch eingeschätzt.

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

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Studien 309 (Eribulin vs. Dacarbazin) und ET743-SAR-3007 (Trabectedin vs. Dacarbazin) für die Verträglichkeitsendpunkte dargestellt. Zu berücksichtigen ist, dass in der ET743-SAR-3007 nur Inzidenzraten berichtet wurden, so dass die Analysen für beide Studien auf den Inzidenzeffektmaßen beruhte, die bei ungleichen Nachbeobachtungszeiten wie in der Studie 309 für Eribulin zuungunsten der Testmedikation verzerrt ist.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

UE	**Studie**	**Patienten mit Ereignis Testmedikation[1] n/N**	**Patienten mit Ereignis Dacarbazin n/N**	**Relatives Risiko [95 %-KI]**	**Odds Ratio [95 %-KI]**
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	309	16/226	27/224	0,59 [0,33; 1,06]	0,56 [0,29; 1,06]
	ET743-SAR-3007	49/340	18/155	1,24 [0,75; 2,06]	1,28 [0,72; 2,28]
Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	309	7/226	3/224	2,31 [0,61; 8,83]	2,35 [0,60; 9,22]
	ET743-SAR-3007	20/340	3/155	3,04 [0,92; 10,08]	3,17 [0,93; 10,82]
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)[2]	309	23/226	10/224	2,28 [1,11; 4,68]	2,42 [1,13; 5,22]
	ET743-SAR-3007	0/340	0/155	1,00 [0,02; 50,17]	0,46 [0,01; 23,04]
Übelkeit	309	2/226	1/224	1,98 [0,18; 21,71]	1,99 [0,18; 22,12]

UE	Studie	Patienten mit Ereignis Testmedikation[1] n/N	Patienten mit Ereignis Dacarbazin n/N	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
(CTCAE Grad 3 oder 4)	ET743-SAR-3007	18/340	3/155	2,74 [0,82; 9,15]	2,83 [0,82; 9,76]
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	309	80/226	35/224	2,27 [1,59; 3,22]	2,96 [1,88; 4,65]
	ET743-SAR-3007	126/340	32/155	1,80 [1,28; 2,52]	2,26 [1,45; 3,54]
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	309	1/226	34/224	0,03 [0,00; 0,21]	0,02 [0,00; 0,18]
	ET743-SAR-3007	58/340	28/155	0,94 [0,63; 1,42]	0,93 [0,57; 1,53]
Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	309	2/226	1/224	1,98 [0,18; 21,71]	1,99 [0,18; 22,12]
	ET743-SAR-3007	16/340	2/155	3,65 [0,85; 15,67]	3,78 [0,86; 16,64]

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem UE; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
1 Studie 309: Eribulin; Studie ET743-SAR-3007: Trabectedin
2 Eine Mantel-Haenszel Korrektur für Null Ereignisse wurde verwendet, indem die Nullzelle durch den Wert 0,5 imputiert wurde.

In der Studie ET743-SAR-3007 wurden die unerwünschten Ereignisse nur für die Gesamtpopulation berichtet. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten und da der Anteil an Patienten mit Lipo- bzw. Leiomysarkom in den beiden Studien ähnlich war, wurden die Ereignisraten für die Gesamtpopulation herangezogen, um eine Abschätzung eines geringeren oder größeren Schadens vorzunehmen. Ein Nachteil für Trabectedin gegenüber Dacarbazin zeigte sich im UE Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 mit einem RR von 1,80 (95 %-KI [1,28; 2,52]). In allen anderen UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie 309 zeigte sich in den ausgewählten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein Nachteil von Eribulin in der Leukopenie und Neutropenie mit relativen Risiken und deren 95 %-KIs oberhalb von 1. In den übrigen betrachteten UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 fanden sich keine Unterschiede zwischen Eribulin und Dacarbazin. Auf der anderen Seite zeigte sich ein Vorteil für Eribulin gegenüber Dacarbazin im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,21]). In allen anderen Fällen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Dacarbazin.

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

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

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

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 wurden insgesamt als ausreichend gleichartig eingeschätzt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Details zum Vergleich der Populationen, Demographie und Baseline Charakteristika finden sich in Kapitel 4.3.2.1.2.1.

Im indirekten Vergleich zeigte sich im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber Trabectedin (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,23]). In allen anderen betrachteten UE-Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Trabectedin. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass für Trabectedin gegen Dacarbazin nur Daten für die Gesamtpopulation vorlagen, nicht aber für die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom. Somit sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

UE	Indirekter Vergleich Eribulin vs. Trabectedin	
	Relatives Risiko [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	0,47 [0,22; 1,03]	0,43 [0,18; 1,03]
Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	0,76 [0,13; 4,59]	0,74 [0,12; 4,67]
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	2,28 [0,04; 122,11]	5,33 [0,10; 290,55]
Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4)	0,72 [0,05; 10,58]	0,70 [0,05; 10,53]
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	1,26 [0,78; 2,06]	1,31 [0,69; 2,47]
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	0,03 [0,00; 0,23]	0,03 [0,00; 0,21]
Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	0,54 [0,03; 8,96]	0,53 [0,03; 8,91]
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; vs. versus		

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Verträglichkeit“ ist gegeben, bis auf die Einschränkung, dass für Trabectedin nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation, nicht nur für die Subpopulation mit Patienten mit Liposarkom vorlagen. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

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.

4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für den Vergleich von Eribulin zu Trabectedin wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit dem Brückenkomparator Dacarbazin zwischen den Studien 309 (Eribulin) und ET-743-SAR-3007 (Trabectedin) durchgeführt.

Für Trabectedin lagen Daten für die Endpunkte OS, PFS und Verträglichkeit vor.

Für das OS zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,49 (95 %-KI [0,27; 0,86]) zugunsten Eribulin. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren, einschloss.

Für das PFS zeigte sich ein Hazard Ratio von 0,95 (95 %-KI [0,51; 1,77]) und damit kein signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Trabectedin. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren, einschloss.

Für die Verträglichkeit zeigte sich für das UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber Trabectedin (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,23]). In allen anderen betrachteten UE-Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Trabectedin. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass für Trabectedin gegen Dacarbazin nur Daten für die Gesamtpopulation vorlagen, nicht aber für die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom. Somit sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für alle Endpunkte ist gegeben, bis auf die Einschränkung, dass für Trabectedin nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation, nicht nur für die Subpopulation mit Patienten mit Liposarkom vorlagen. Weitere Details sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich dargestellt und diesem zu entnehmen.

Aufgrund fehlender Analysen für die Studie ET743-SAR-3007 konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

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.

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.1.2 ausführlich dargelegt, ist das final zugelassene Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit

einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben“ die ZVT „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ wie folgt zu konkretisieren:

Gemäß dem finalen Anwendungsgebiet ist der vorliegende histologische Weichteilsarkom-Subtyp das Liposarkom, die jeweilige relevante Vortherapie ist eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (Eisai Europe 2016). Entsprechend den relevanten Leitlinien (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016) und des Zulassungsstatus kommen für Patienten mit Liposarkom nach einer anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Vorbehandlung grundsätzlich Dacarbazin, Trabectedin und Ifosfamid in Betracht. Die EMA erachtet Dacarbazin ebenfalls als aktive Behandlungsoption und akzeptierte Vergleichstherapie nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder metastasierte WTS (EMA 2007, 2016). Ifosfamid ist primär als Erstlinientherapie eingesetzt (Baxter Oncology 2015). Weiterhin konnte keine höherwertige Evidenz für Ifosfamid identifiziert werden (siehe Modul 4.3.2.1.1).

Daher wird der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis des direkten Vergleichs gegenüber Dacarbazin und eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Trabectedin geführt. Im Folgenden wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber Dacarbazin als auch Trabectedin dargelegt.

Patienten mit Liposarkom - ZVT Dacarbazin

Die Studie 309 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der Studie im Sinne der evidenzbasierten Medizin ist als sehr gut anzusehen, da der primäre Endpunkt OS subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das OS ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i.d.R. ein herausragendes Therapieziel (G-BA 2015). Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (HR, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Subgruppenanalysen wurden vorab definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt.

Abgesehen vom PFS, für das das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wurde, zeigt sich für die Morbidität, die in Studie 309 mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erhoben wurde, ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote der Fragebögen von unter 95 % (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Für alle Items lagen die Anteile in den Analysen berücksichtigter Patienten der ITT-Population deutlich über 70 %, so dass eine Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der eingeschränkten Ergebnissicherheit möglich ist.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in Studie 309 mittels EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, zeigt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote der Fragebögen von unter 95 % (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Für alle Items lagen die Anteile in den Analysen berücksichtigter Patienten der ITT-Population deutlich über 70 %, so dass eine Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der eingeschränkten Ergebnissicherheit möglich ist.

Der Endpunkt „Verträglichkeit“ wurde vorab definiert und als sekundärer Endpunkt nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt. Der Endpunkt wurde deskriptiv ausgewertet wie zuvor im statistischen Analyseplan beschrieben. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 29.03.2016), einer Recherche in Studienregistern (Stand zwischen dem 04.04.2016 und 14.04.2016) als auch einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 04.04.2016) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Durch die Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b für den Nachweis eines Zusatznutzens sind die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt. Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studie 309 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Patienten mit Liposarkom - ZVT Trabectedin

Die Studien 309 für Eribulin und ET-743-SAR-3007 für Trabectedin entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der Studien im Sinne der evidenzbasierten Medizin ist als sehr gut anzusehen, da der primäre Endpunkt OS subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das OS ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i.d.R. ein herausragendes Therapieziel (G-BA 2015). Weitere Verzerrungspotentziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (HR, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Subgruppenanalysen wurden vorab definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt.

Abgesehen vom PFS liegen für die Morbidität keine Daten aus der Studie ET-743-SAR-3007 für den indirekten Vergleich vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten aus der Studie ET-743-SAR-3007 für den indirekten Vergleich vor.

Der Endpunkt „Verträglichkeit“ wurde vorab definiert und als sekundärer Endpunkt nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt. Der Endpunkt wurde deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung der 309 gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für die ET-743-SAR-3007 kann eine solche Aussage nicht getroffen werden, da die Ergebnisse aus einer Publikation extrahiert wurden und nicht alle Daten vorlagen. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

Da ein indirekter Vergleich durchgeführt wurde, kann nur von einer niedrigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 29.03.2016), einer Recherche in Studienregistern (Stand zwischen dem 04.04.2016 und 14.04.2016) als auch einer Sichtung der Studien der pharmazeutischen Unternehmer (Stand 04.04.2016) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Durch die Verfügbarkeit von RCTs mit Evidenzgrad 1b für den indirekten Vergleich und den Nachweis eines Zusatznutzens sind wegen der niedrigen Ergebnissicherheit aufgrund des indirekten Vergleichs die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ erfüllt. Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der Studien 309 und ET-743-SAR-3007 mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusatznutzenherleitung für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin

Tabelle 4-106: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	HR=0,51 [0,35; 0,75] 15,6 vs. 8,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS	HR=0,52 [0,35; 0,78] 2,9 vs. 1,7 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
QLQ-C30 Fatigue	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,02 [0,66; 1,57] 72 % vs. 70 % Median: 43 vs. 43 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,01 [0,55; 1,86] 45 % vs. 30 % Median: 165 vs. 218 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Schmerz	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,74 [0,45; 1,23] 54 % vs. 52 % Median: 93 vs. 57 Tage	Kein Zusatznutzen belegt

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
QLQ-C30 Atemnot	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,69 [0,40; 1,17] 43 % vs. 44 % Median: 127 vs. 77 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Insomnie	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,52 [0,32; 0,88] 49 % vs. 55 % Median: 110 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
QLQ-C30 Appetitverlust	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,64 [0,38; 1,08] 52 % vs. 47 % Median: 106 vs. 69 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Obstipation	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,86 [0,50; 1,46] 52 % vs. 42 % Median: 123 vs. 78 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
QLQ-C30 Diarrhoe	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,14 [0,55; 2,34] 32 % vs. 20 % Median: 378 vs. 330 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Index Score	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=0,02 [-0,02; 0,06]	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Einzel-Domänen	Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit	Kein Zusatznutzen belegt
EQ-5D Schmerzen / körperliche Beschwerden	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=-0,20 [-0,31; -0,08] SMD=-0,62 [-1,00; -0,25] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
EQ-VAS	LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD=3,52 [-0,37; 7,42]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,62 [0,38; 1,03] 52 % vs. 55 % Median: 113 vs. 50 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Physisches Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,55 [0,33; 0,91] 46 % vs. 59 % Median: 176 vs. 50 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Rollen Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,76 [0,48; 1,21] 59 % vs. 64 % Median: 71 vs. 43 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Emotionales Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,56 [0,30; 1,02] 37 % vs. 39 % Median: 267 vs. 176 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Kognitives Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,29 [0,76; 2,18] 56 % vs. 40 % Median: 78 vs. 113 Tage	Kein Zusatznutzen belegt
Soziales Funktionsniveau	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=0,35 [0,20; 0,62] 37 % vs. 56 % Median: 244 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Finanzielle Schwierigkeiten	Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR=1,16 [0,49; 2,74] 22 % vs. 14 % Median: nb. vs. nb.	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	HR=1,24 [0,79; 1,94] 63 % vs. 51 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inkl. febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie	HR=1,05 [0,65; 1,69] 54 % vs. 47 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=0,78 [0,42; 1,46] 31 % vs. 31 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=0,41 [0,09; 1,96] 7,1 % vs. 5,6 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=1,77 [0,83; 3,78] 27 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Febrile Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=0,84 [0,05; 13,62] 1,4 % vs. 1,4 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Periphere Neuropathie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=0,03 [-0,01; 0,07] 2,9 % vs. 0,0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Alopezie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=0,00 0,0 % vs. 0,0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	ARR=-0,11 [-0,18; -0,04] RR=0,00 [0,00; 0,48][a] 0,0 % vs. 11 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=3,55 [0,73; 17,15] 10 % vs. 2,7 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	HR=0,39 [0,12; 1,33] 5,7 % vs. 11 %	Kein geringerer oder größerer Schaden

ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; E: Eribulin; EQ-VAS: EQ-Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MWD: Mittelwertdifferenz; nb.: Nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; vs: versus; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

a: Berechnet nach der Score Methode von Farrington-Manning

Im Endpunkt „UE“ werden sämtliche UE aller Schweregrade zusammengeführt. Da Ergebnisse aus Time-to-Event Analysen für solche Endpunkte nicht interpretierbar sind, werden die Ergebnisse aller UE im Dossier nur beschreibend dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Tabelle 4-107: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen erheblich • OS • PFS • Soziales Funktionsniveau • UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4	-
Zusatznutzen beträchtlich • Insomnie	-
Zusatznutzen gering • Physisches Funktionsniveau	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar • EQ-5D Einzeldomäne Schmerzen / körperliche Beschwerden	-

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierele-

vanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Auch für den Wirksamkeitsendpunkt PFS ergab sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen wird unterstützt durch signifikante Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität, wie im EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D erhoben. Im sozialen Funktionsniveau ergab sich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen, im physischen Funktionsniveau Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Im Symptom Insomnie zeigte sich ebenfalls ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, in der Einzeldomäne Schmerzen/körperliche Beschwerden des EQ-5D ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Zudem fand sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4, welche unter Eribulin nicht, unter Dacarbazin aber in 11 % der Fälle aufgetreten war. Da ein HR nicht berechenbar war, wurde das Ausmaß des geringeren Schadens mittels des konservativen relativen Risikos bestimmt. Dieses war wegen der sehr ungleichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin verzerrt.

Zusammenfassend ergab sich für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der erheblichen Überlebenszeitverlängerung und verlängerten Zeit bis zur Progression, welche einherging mit konsistenten Vorteilen in der Lebensqualität, Morbidität und Verträglichkeit.

Zusatznutzenherleitung für Eribulin gegenüber der ZVT Trabectedin

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
OS	Indirekter Vergleich HR=0,49 [0,27; 0,86] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
PFS	Indirekter Vergleich HR=0,95 [0,51; 1,77]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Es liegen keine Daten für Trabectedin zur Lebensqualität vor.	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR =0,47 [0,22; 1,03]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,76 [0,13; 4,59]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=2,28 [0,04; 122,11]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,72 [0,05; 10,58]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=1,26 [0,78; 2,06]	Kein geringerer oder größerer Schaden
Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,03 [0,00; 0,23] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4)	Indirekter Vergleich RR=0,54 [0,03; 8,96]	Kein geringerer oder größerer Schaden

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-109: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Zusatznutzen erheblich • Gesamtüberleben	-
Zusatznutzen nicht quantifizierbar • Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4	-
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events	

Für den Vergleich mit Trabectedin standen keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung. Daher wurde der Vergleich indirekt über den gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin durchgeführt. In der Zusammenschau ergab sich in Patienten mit Liposarkom ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber Trabectedin im Endpunkt Gesamtüberleben, da eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV gezeigt wurde. Da für Trabectedin keine separat dargestellten Analysen zur Verträglichkeit für die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom verfügbar waren, wurde für die Analyse der Verträglichkeit jeweils die gesamte Studienpopulation herangezogen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in beiden Studien der Anteil Patienten mit Liposarkom vergleichbar war. In der Verträglichkeit wurde dabei ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 gefunden. Das Ausmaß des geringeren Schadens wurde aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit von der gesamten Studienpopulation auf die Subpopulation der Patienten mit Liposarkom als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend ergab sich damit für Eribulin im Vergleich zu Trabectedin aufgrund der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben (OS) zusammen mit einem Vorteil in der Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Unter Berücksichtigung der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung mit infauster Prognose und der sehr begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf ergibt sich in der Gesamtschau für Eribulin gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Dacarbazinund des adjustierten indirekten Vergleichs mit Trabectedin. Die Bewertung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt OS in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

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

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

Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben.	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Für Eribulin lag die Studie 309 gegen die Vergleichsmedikation Dacarbazin vor.

Darüberhinaus wurden adjustierte indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Dacarbazin geplant, in denen RCTs für weitere infrage kommende ZVTs gesucht wurden.

Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche ergänzt durch Recherchen in Studienregistern durchgeführt und ein RCT zu Trabectedin mit dem Vergleichsmedikament Dacarbazin identifiziert. Weitere passende RCTs auch zu anderen Behandlungen wurden nicht identifiziert.

Die in den indirekten Vergleich eingeschlossene Studie 309 vergleicht Eribulin gegen Dacarbazin, die Studie ET743-SAR-3007 vergleicht Trabectedin gegen Dacarbazin. Weitere Studien wurden nicht identifiziert.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 waren hinsichtlich des Studiendesigns und der Studienpopulation hinreichend ähnlich, so dass valide Aussagen aus einem indirekten Vergleich möglich waren. Einzig relevanter Unterschied der Studiendesigns war die Startdosis von Dacarbazin mit einer Dosis von 1.000 mg/m² in der Studie ET-743-SAR-3007 und erlaubten Startdosen von 850, 1.000 und 1.200 mg/m² in der Studie 309. Um diesen Effekt zu beleuch-

ten, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei der in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur diejenigen Patienten selektiert wurden, für die eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen war.

Alle in der Trabectedin-Studie identifizierten patientenrelevanten Endpunkte wurden auch für die Eribulin-Studie berechnet und ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[14], Molenberghs 2010[15]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt

[14] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[15] *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.*

worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[16]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[17]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

[16] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[17] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Tabelle 4-G: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	**verfügbare Quellen[a]**		
	Studienbericht **(ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c]** **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation** **(ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert			
Nicht zutreffend			
aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel			
Studie 309 2010-024483-17, NCT01327885, E7389-G000-309	ja (Eisai 2015)	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016b) EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 2016) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2012, 2015b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund 2016)	ja (Schöffski 2016)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)			
NCT01343277, ET743SAR3007, CR018004	nein	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2016a) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2015a)	ja (Demetri 2015b; Patel 2015a)

4.7 Referenzliste

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

1. Baxter Oncology 2015. *Fachinformation Holoxan®*: *Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.
2. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* J Clin Epidemiol 50 (6), S. 683–691.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) o.A. *Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf, abgerufen am: 23.05.2016.
4. ClinicalTrials.gov 2016a. *A Study of Trabectedin or Dacarbazine for the Treatment of Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *NCT01343277 | ET743SAR3007 | CR018004*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343277, abgerufen am: 06.04.2016.
5. ClinicalTrials.gov 2016b. *Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin With Dacarbazine in Subjects With Soft Tissue Sarcoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov*: *NCT01327885*. E7389-G000-309. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01327885?term=Eribulin&recr=Closed&type=Intr&phase=2&rank=2, abgerufen am: 06.04.2016.
6. Demetri G. D. 2015a. *A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS)*: *Journal of Clinical Oncology Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States Conference Start: 2015-05-29 Conference End: 2015-06-02*. Conference Abstract. ASCO Annual Meeting, 2015.
7. Demetri G. D., Mehren M. von, Jones R. L. et al. 2015b. *Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology (Published online ahead of print at www.jco.org) (8), S. 786–793.
8. Demetri G. D., Patel S. R., Thomas S. et al. 2015c. *Efficacy and safety of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS) after prior chemotherapy*. Conference Abstract: Poster 3436. European Journal of Cancer Conference, 25 September 2015, Vienna, Austria.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2013. *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band II*: *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. Verfügbar unter:

https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 23.05.2016.

10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Schütte J., Hartmann J. T. et al. 2011. *DGHO Leitlinie Weichteilsarkome*: *Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/2011/leitlinie-weichteilsarkome-online, abgerufen am: 09.02.2016.
11. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2015. *ECOG Performance Status*. Verfügbar unter: http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status, abgerufen am: 02.05.2016.
12. Eisai 2011. *Clinical Study Protocol of study E7389-G000-309; a Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*. Data on file.
13. Eisai 2015. *Clinical Study Report of study E7389-G000-309: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*. Data on file.
14. Eisai 2016. *Zusatzanalysen zur Studie 309*. Data on file.
15. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2016*. Data on file.
16. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European Journal of Cancer 45 (2), S. 228–247.
17. EU-Clinical Trials Register 2016. *A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*: *2010-024483-17*. E7389-G000-309. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024483-17, abgerufen am: 06.04.2016.
18. European Medicines Agency (EMA) 2007. *EPAR - Scientific Discussion Yondelis, INN-trabectedin.* Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000773/WC500045836.pdf, abgerufen am: 28.07.2015.
19. European Medicines Agency (EMA) 2016. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
20. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014. *Soft tissue and visceral sarcomas*: *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Verfügbar unter: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii102.full.pdf+html, abgerufen am: 04.04.2016.

21. Gelderblom H., Blay J. Y., D'Adamo D. et al. 2015. *Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients with leiomyosarcoma and adipocytic sarcoma*: *Health-related quality of life results.* European Journal of Cancer Conference 51 (3), S. 702.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 22.04.2016.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015*: *VerfO*.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie*: *Rapid Report Version 1.2*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 21.04.2016.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Crizotinib*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, abgerufen am: 02.05.2016.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. *Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Afatinib*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 22.04.2016.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden*: *Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 02.05.2016.

28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma*. Verfügbar unter: www.nccn.org, abgerufen am: 26.04.2016.

29. Patel S., Mehren M. von, Reed D. et al. 2015a. *Final Overall Survival (OS) Analysis of the Randomized Phase-3 Study of Trabectedin (T) or Dacarbazine (D) for the Treatment of Patient with Advanced Leiomyosarcoma (LMS) or Liposarcoma (LPS)*: *Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 25-29; Vienna, Austria. Abstract 3403*. Verfügbar unter: http://player.meta-fusion.com/final-overall-survival-os-analysis-of-the-randomized-phase-3-study-of-trabectedin-t-or-dacarbazine-d-for-the-treatment-of-patients-pts-with-advanced-leiomyosarcoma-lms-or-liposarcoma-lps, abgerufen am: 02.05.2016.

30. Patel S., Von M., Reed D. et al. 2015b. *Final overall survival (OS) analysis of the randomized phase 3 study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS)*: *Conference Abstract.* European Journal of Cancer Conference 51 (September), S. S689.

31. PharmNet.Bund 2016. *A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*: *EudraCT number: 2010-024483-17.* Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

32. Schöffski P., Chawla S., Maki R. G. et al. 2016. *Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* Lancet ahead of print (15), S. 1–9.

33. Schöffski P., Maki R., Italiano A. et al. 2015a. *Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI).* Oncology Research and Treatment Conference 38 (k.A.), S. k.A.

34. Schöffski P., Maki R., Italiano A. et al. 2015b. *Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI)*: *Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO).* Journal of Clinical Oncology Conference 33 (18 SUPPL.#1), S. 20.

35. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMJ 340, S. c332.

36. WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2012. *"A Clinical Trial Comparing the Effectiveness and Safety of Eribulin and Dacarbazine for Treatment of Patients with Soft Tissue Sarcoma (A Type of Cancer)"*: *EUCTR2010-024483-17-BE.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024483-17-BE, abgerufen am: 06.04.2016.

37. WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2015a. *A Study of Trabectedin or Dacarbazine for the Treatment of Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma*: *NCT01343277.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01343277, abgerufen am: 06.04.2016.

38. WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2015b. *Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin With Dacarbazine in Subjects With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01327885.* Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327885, abgerufen am: 06.04.2016.

39. Wong S. S.-L. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* J Med Libr Assoc 94 (4), S. 451–455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[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

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

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

Tabelle 4-111: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	1988 to 2016 Week 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or liposarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp Liposarcoma, Myxoid/ or exp Liposarcoma/ or exp soft tissue sarcoma/	40833
Studiendesign		
2	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	318461
3	"random*".tw.	1014150
4	"double-blind*".tw.	141937
5	2 or 3 or 4	1191487
Intervention		
6	(eribulin or ER-86526 or "ER 086526" or ER086526 or ER-086526 or B-1793 or B 1793 or B1793 or NSC-707389 or NSC707389 or NSC 707389 or eribulin mesylate or E-7389 or E 7389 or E7389 or Halichondrin or Halaven).af. or exp eribulin/	1257
Zusammenfassung		
7	1 and 5 and 6	22

Tabelle 4-112: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp Sarcoma/ or exp Liposarcoma, Myxoid/ or exp Liposarcoma/	136113
Studiendesign		
2	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	635468
3	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	73038
4	random.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	279111
5	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	173435
6	randomized controlled trial.pt.	410828
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	935172
Intervention		
8	(eribulin or ER-86526 or ER 086526 or ER086526 or ER-086526 or B-1793 or B 1793 or B1793 or NSC-707389 or NSC707389 or NSC 707389 or eribulin mesylate or E-7389 or E 7389 or E7389 or Halichondrin or Halaven).af.	331
Zusammenfassung		
9	1 and 7 and 8	5

Tabelle 4-113: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis Februar 2016	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp Sarcoma/ or exp liposarcoma/ or exp liposarcoma, myxoid/	1050
Intervention		
2	(eribulin or ER-86526 or "ER 086526" or ER086526 or ER-086526 or B 1793 or B1793 or B 1793 or NSC-707389 or NSC707389 or NSC 707389 or eribulin mesylate or E-7389 or E 7389 or E7389 or Halichondrin or Halaven).af.	52
Zusammenfassung		
3	1 and 2	1

Tabelle 4-114: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis 23. März 2016	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af.	53
Intervention		
2	(eribulin or ER-86526 or "ER 086526" or ER086526 or ER-086526 or B 1793 or B 1793 or B1793 or NSC-707389 or NSC707389 or NSC 707389 or eribulin mesylate or E-7389 or E 7389 or E7389 or Halichondrin or Halaven).af.	1
Zusammenfassung		
3	1 and 2	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-115: Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	1988 to 2016 Week 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp soft tissue sarcoma/ or exp Liposarcoma, Myxoid/ or exp Liposarcoma/	40833
Studiendesign		
2	"random*".tw.	1014150
3	"double-blind*".tw.	141937
4	placebo.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	318461
5	2 or 3 or 4	1191487
Suche nach Dacarbazin		
6	(Deticen* or Biocarbazin* or DTICDome or DTIC Dome or DTIC-Dome or NSC45388 or NSC 45388 or NSC-45388 or DIC or DTIC or Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide or Imidazole Carboxamide Dimethyl or Carboxamide Dimethyl Imidazole or Dimethyl Imidazole Carboxamide or ICDT or Dacarbazin* or Decarbazin*).af. or exp dacarbazine/	22644

7	1 and 5 and 6	134
Suche nach Ifosfamid		
8	(iphospha* or naxamide* or cyfos* or Ifex* or mitoxana* or ifosfamid* or isophospha* or isofosfa* or ifosfa* or oxazine* or ethylamine* or cyclic p oxide or cyclic p-oxide or NSC109724 or NSC-109724 or NSC 109724 or NSC-109,724 or NSC 109,724 or NSC109,724 or Asta Z 4942 or holoxan or isofosfamid* or isophosphamid* or iso endoxan or iso-endoxan or isoendoxan or ifosfamid*).af. or exp ifosfamide plus mesna/ or exp ifosfamide/	31259
9	6 and 8	2554
10	1 and 5 and 8	302
Suche nach Ifosfamid und Dacarbazin		
11	1 and 5 and 9	97
Suche nach Trabectedin		
12	(ecteinascidin or ecteinascidin-743 or trabectedin or or et743 or et 743 or ecteinascidin743 or ecteinascidin 743 or Yondelis).af. or exp trabectedin/	1837
13	6 and 12	225
14	1 and 5 and 12	103
Suche nach Trabectedin und Dacarbazin		
15	1 and 5 and 13	37
Alle Komparatoren (Ifosfamid oderTrabectedin) ohne Dacarbazin		
16	8 or 12	32596
17	1 and 5 and 16	331
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) und Dacarbazin		
18	16 and 6	2636
19	1 and 5 and 18	102

Tabelle 4-116: Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R))	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp Sarcoma/ or exp Liposarcoma, Myxoid/ or exp Liposarcoma/	136113
Studiendesign		
2	randomized.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	635468
3	randomised.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	73038
4	random.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	279111
5	placebo.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	173435
6	randomized controlled trial.pt.	410828
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	935172
Suche nach Dacarbazin		
8	(Decarbazin* or Dacarbazin* or ICDT or Dimethyl Imidazole Carboxamide or Carboxamide Dimethyl Imidazole or Imidazole Carboxamide Dimethyl or Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide or DTIC or DIC or NSC-45388 or NSC 45388 or NSC45388 or DTIC-Dome or DTIC Dome or DTICDome or Biocarbazin* or Deticen*).af. or exp Dacarbazine/	13921
9	1 and 7 and 8	68
Suche nach Ifosfamid		
10	(ifosfamid* or isoendoxan or iso-endoxan or iso endoxan or isophosphamid* or isofosfamid* or holoxan or Asta Z 4942 or NSC109,724 or NSC 109,724 or NSC-109,724 or NSC 109724 or NSC-109724 or NSC109724 or cyclic p-oxide or cyclic p oxide or ethylamine* or oxazine* or ifosfa* or isofosfa* or isophospha* or ifosfamid* or or mitoxana* or Ifex* or cyfos* or naxamide* or iphospha*).af. or exp Ifosfamide/	17973
11	8 and 10	274
12	1 and 7 and 10	245
Suche nach Ifosfamid und Dacarbazin		

13	1 and 7 and 11	35
Suche nach Trabectedin		
14	(Yondelis or ecteinascidin 743 or ecteinascidin743 or et 743 or et743 or trabectedin or ecteinascidin-743 or ecteinascidin).af.	636
15	8 and 14	23
16	1 and 7 and 14	33
Suche nach Trabectedin und Dacarbazin		
17	1 and 7 and 15	5
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) ohne Dacarbazin		
18	10 or 14	18517
19	1 and 7 and 18	262
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) und Dacarbazin		
20	8 and 18	278
21	1 and 7 and 20	36

Tabelle 4-117: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis Februar 2016	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af. or exp Sarcoma/ or exp liposarcoma/ or exp liposarcoma, myxoid/	1050
Suche nach Dacarbazin		
2	(Deticen* or Biocarbazin* or DTICDome or DTIC Dome or DTIC-Dome or NSC45388 or NSC 45388 or NSC-45388 or DIC or DTIC or Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide or Imidazole Carboxamide Dimethyl or Carboxamide Dimethyl Imidazole or Dimethyl Imidazole Carboxamide or ICDT or or Dacarbazin* or Decarbazin*).af. or exp Dacarbazine/	936
3	1 and 2	46
Suche nach Ifosfamid		
4	(iphospha* or naxamide* or cyfos* or Ifex* or mitoxana* or or ifosfamid* or isophospha* or isofosfa* or ifosfa* or oxazine* or ethylamine* or cyclic p oxide or cyclic p-oxide or NSC109724 or NSC-109724 or NSC 109724 or NSC-109,724 or NSC 109,724 or NSC109,724 or Asta Z 4942 or holoxan or isofosfamid* or isophosphamid* or iso endoxan or iso-endoxan or isoendoxan or ifosfamid*).af. or exp Ifosfamide/	1220
5	2 and 4	46
6	1 and 4	175
Suche nach Ifosfamid und Dacarbazin		
7	1 and 5	21
Suche nach Trabectedin		
8	(et743 or ecteinascidin or ecteinascidin-743 or trabectedin or et 743 or ecteinascidin743 or ecteinascidin 743 or Yondelis).af.	51
9	2 and 8	2

10	1 and 8	18
Suche nach Trabectedin und Dacarbazin		
11	1 and 9	2
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) ohne Dacarbazin		
12	4 or 8	1260
13	1 and 12	181
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) und Dacarbazin		
14	2 and 12	47
15	1 and 14	22

Tabelle 4-118: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in Cochrane Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.03.2016	
Zeitsegment	2005 bis 16. März 2016	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Indikation		
1	(liposarcom* or STS or soft part tumour or soft part tumor or soft tissue sarcom* or soft tissue tumour or soft tissue tumor or soft part sarcom* or adipo* sarcom*).af.	53
Suche nach Dacarbazin		
2	(Biocarbazin* or DTICDome or DTIC Dome or DTIC-Dome or NSC45388 or NSC 45388 or NSC-45388 or DIC or DTIC or Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide or Imidazole Carboxamide Dimethyl or Carboxamide Dimethyl Imidazole or Dimethyl Imidazole Carboxamide or ICDT or Dacarbazin* or Decarbazin*).af.	78
3	1 and 2	5
Suche nach Ifosfamid		
4	(iphospha* or naxamide* or cyfos* or Ifex* or mitoxana* or ifosfamid* or isophospha* or isofosfa* or ifosfa* or oxazine* or ethylamine* or cyclic p oxide or cyclic p-oxide or NSC109724 or NSC-109724 or NSC 109724 or NSC-109,724 or NSC 109,724 or NSC109,724 or Asta Z 4942 or holoxan or isofosfamid* or isophosphamid* or iso endoxan or iso-endoxan or isoendoxan or ifosfamid*).af.	69
5	2 and 4	12
6	1 and 4	13
Suche nach Ifosfamid und Dacarbazin		
7	1 and 5	6
Suche nach Trabectedin		
8	(ecteinascidin or ecteinascidin-743 or trabectedin or et743 or et 743 or ecteinascidin743 or ecteinascidin 743 or Yondelis).af.	4
9	2 and 8	1
10	1 and 8	3
Suche nach Trabectedin und Dacarbazin		
11	1 and 9	1
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) ohne Dacarbazin		
12	4 or 8	70
13	1 and 12	12
Alle Komparatoren (Ifosfamid oder Trabectedin) und Dacarbazin		
14	2 and 12	12
15	1 and 14	5

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-119: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in ClinicalTrials.gov

Datenbank:	ClinicalTrials.gov
Homepage:	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie:	"halaven" OR "eribulin" OR "E7389" OR "E 7389" OR "E-7389" OR "NSC707389" OR "NSC 707389" OR "NSC-707389" OR "B 1793" OR "B-1793" OR "ER086526" OR "ER 086526" OR "ER-086526" OR "ER 86526" OR "ER-86526" [Intervention] AND "soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue" [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	5

Tabelle 4-120: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	("halaven" OR "eribulin" OR "E7389" OR "E 7389" OR "E-7389" OR "NSC707389" OR "NSC 707389" OR "NSC-707389" OR "B 1793" OR "B-1793" OR "ER086526" OR "ER 086526" OR "ER-086526" OR "ER 86526" OR "ER-86526") AND ("soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue")
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	4

Tabelle 4-121: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Pharm-Net.Bund

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	?halaven? [Active substance] ODER ?eribulin? [Active substance] ODER ?7389 [Active substance] ODER ?707389 [Active substance] ODER ?1793 [Active substance] ODER ?86526 [Active substance]
Filter:	keine
Recherche vom:	24.05.2016
Treffer:	9

Tabelle 4-122: Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Datenbank:	WHO ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie:	halaven OR eribulin OR E7389 OR E 7389 OR E-7389 OR NSC707389 OR NSC 707389 OR NSC-707389 OR B 1793 OR B-1793 OR ER086526 OR ER 086526 OR ER-086526 OR ER 86526 OR ER-86526 [Intervention] AND soft tissue OR sarcoma OR STS OR liposarcoma OR tumor of soft tissue OR tumour of soft tissue OR neoplasm of soft tissue [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	17 Treffer für 5 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-123: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Dacarbazin

Datenbank:	ClinicalTrials.gov
Homepage:	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie:	"dacarbazin" OR "deticene" OR "DIC" OR "DTIC" OR "NSC-45388" OR "NSC 45388" OR "NSC45388" OR "ICDMT" OR "ICDT" OR "ICDMT" OR "DTIE" OR "biocarbazine" OR "CCRIS 190" [Intervention] AND "soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue" [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	2

Tabelle 4-124: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Dacarbazin

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	("dacarbazin" OR "deticene" OR "DIC" OR "DTIC" OR "NSC-45388" OR "NSC 45388" OR "NSC45388" OR "ICDMT" OR "ICDT" OR "ICDMT" OR "DTIE" OR "biocarbazine" OR "CCRIS 190") AND ("soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue")
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2015
Treffer:	7

Tabelle 4-125: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Dacarbazin

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	"?dacarbazin? [Active substance] ODER ?deticen? [Active substance] ODER ?biocarbazin? [Active substance] ODER ?dacarbazin? [Product name/code ODER ?deticen? [Product name/code ODER ?biocarbazin? [Product name/code] ODER ?dacarbazin? [Title] ODER ?deticen? [Title] ODER ?biocarbazin? [Title]"
Filter:	keine
Recherche vom:	24.05.2016
Treffer:	27

Tabelle 4-126: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Dacarbazin

Datenbank:	WHO ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie:	dacarbazin OR deticene OR DIC OR DTIC OR NSC-45388 OR NSC 45388 OR NSC45388 OR ICDMT OR ICDT OR ICDMT OR DTIE OR biocarbazine OR CCRIS 190 [Intervention] AND soft tissue OR sarcoma OR STS OR liposarcoma OR tumor of soft tissue OR tumour of soft tissue OR neoplasm of soft tissue [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	29 Treffer für 14 Studien

Tabelle 4-127: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Ifosfamid

Datenbank:	ClinicalTrials.gov
Homepage:	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie:	"ifosfamide" OR "4942" OR "9325" OR "109724" OR "109,724" [Intervention] AND "soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue" [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	121

Tabelle 4-128: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Ifosfamid

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	("ifosfamide" OR "4942" OR "9325" OR "109724" OR "109,724") AND ("soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue")
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	36

Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Ifosfamid

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	Ifosfamid [Title] ODER Ifosfamid [Active substance] ODER Ifosfamid [Product name/code] ODER Ifosfamid [Textfelder]
Filter:	keine
Recherche vom:	24.05.2016
Treffer:	24

Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Ifosfamid

Datenbank:	WHO ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie:	ifosfamide OR 4942 OR 9325 OR 109724 OR 109,724 [Intervention] AND soft tissue OR sarcoma OR STS OR liposarcoma OR tumor of soft tissue OR tumour of soft tissue OR neoplasm of soft tissue [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	125 Treffer für 91 Studien

Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in ClinicalTrials.gov - Trabectedin

Datenbank:	ClinicalTrials.gov
Homepage:	www.ClinicalTrials.gov
Suchstrategie:	"trabectedin" OR "ecteinascidin" OR "743" OR "ET-743" OR "ET 743" OR "ET743" OR "yondelis" OR "CCRIS 8133" [Intervention] AND "soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue" [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	34

Tabelle 4-132: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in EU-CTR - Trabectedin

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	("trabectedin" OR "ecteinascidin" OR "743" OR "ET-743" OR "ET 743" OR "ET743" OR "yondelis" OR "CCRIS 8133") AND ("soft tissue" OR "sarcoma" OR "STS" OR "liposarcoma" OR "tumor of soft tissue" OR "tumour of soft tissue" OR "neoplasm of soft tissue")
Filter:	keine
Recherche vom:	06.04.2016
Treffer:	11

Tabelle 4-133: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in PharmNet.Bund - Trabectedin

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	?trabectedin? [Active substance] ODER ?ecteinascidin? [Active substance] ODER ?743 [Active substance] ODER ?yondelis? [Active substance] ODER ?trabectedin? [Product name/code] ODER ?ecteinascidin? [Product name/code] ODER ?743 [Product name/code] ODER ?yondelis? [Product name/code]
Filter:	keine
Recherche vom:	24.05.2016
Treffer:	10

Tabelle 4-134: Suchstrategie für RCT für indirekte Vergleiche in WHO ICTRP - Trabectedin

Datenbank:	WHO ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/
Suchstrategie:	trabectedin OR ecteinascidin OR 743 OR ET-743 OR ET 743 OR ET743 OR yondelis OR CCRIS 8133 [Intervention] AND soft tissue OR sarcoma OR STS OR liposarcoma OR tumor of soft tissue OR tumour of soft tissue OR neoplasm of soft tissue [Condition]
Filter:	keine
Recherche vom:	04.04.2016
Treffer:	55 Treffer für 32 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden vier Dokumente im Volltext gesichtet, von denen einer als relevant befunden wurden. Drei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Gelderblom H., Blay J. Y., D'Adamo D. et al. 2015. *Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients with leiomyosarcoma and adipocytic sarcoma: Health-related quality of life results*. European Journal of Cancer Conference 51 (3), S. 702.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt

2. Schöffski P., Maki R., Italiano A. et al. 2015. *Randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI)*. Oncology Research and Treatment Conference 38 (k.A.), S. k.A.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt

3. Schöffski P., Maki R., Italiano A. et al. 2015. *Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI)*. Journal of Clinical Oncology Conference 33 (Suppl 18), S. 20.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden vier Dokumente im Volltext gesichtet, von denen einer als relevant befunden wurden. Drei Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen und sind im Folgenden mit dem Ausschlussgrund aufgeführt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche

wurden gemäß Ein- und Ausschlusskriterien bereits im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2).

1. Demetri G. 2015. *A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS)*. ASCO Annual Meeting, 2015.

Ausschlussgrund: A1 erfüllt

2. Patel S., Von M., Reed D. et al. 2015. *Final overall survival (OS) analysis of the randomized phase 3 study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS)*. European Journal of Cancer Conference 51 (September), S. S689.

Ausschlussgrund: A4 erfüllt

3. Demetri G. et al. 2015. *Efficacy and safety of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS) after prior chemotherapy*. European Journal of Cancer Conference, 25 September 2015, Vienna, Austria.

Ausschlussgrund: A7 erfüllt

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 23 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studie 2010-024483-17 / NCT01327885 / E7389-G000-309 (Abschnitt 4.3.1.1.3, Tabelle 4-3) ausgeschlossen. Diese Studie wurde in fünf Studienregistereinträgen aufgeführt.

Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 18 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

1. Clinicaltrials.gov 2014. *E7389 Administered as an IV Bolus Infusion Day 1 and Day 8 Every 3 Weeks in Pre-Treated Patients With Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00413192 |2005-004272-20*. Studiennummer des Sponsors: *E7389-E044-207*. Eisai Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413192, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A7.

2. Clinicaltrials.gov 2016. *An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Previously Treated Subjects With Advanced Soft Tissue Sarcoma (Study E7389-J081-217)*: *NCT01458249*. Studiennummer des Sponsors: *E7389-J081-217*. Eisai Co., Ltd.|Eisai Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458249, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A7.

3. Clinicaltrials.gov 2015. *Eribulin Mesylate in Treating Patients With Recurrent or Refractory Osteosarcoma*: *NCT02097238*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-00621|COG-AOST1322|AOST1322|U10CA180886|U10CA098543*. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097238, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A2.

4. Clinicaltrials.gov 2015. *Mifepristone and Eribulin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer or Other Specified Solid Tumors*: *NCT02014337*. Studiennummer des Sponsors: *C1073-500.* Corcept Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014337, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A7.

5. EU-Clinical Trials Register 0000. *ALERT: A phase II study of alternating eribulin and hormonal therapy in pre-treated ER+ve breast cancer*: *2014-004112-11*. Studiennummer des Sponsors: *C/31/2014.* Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004112-11, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A2.

6. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, non-randomized, multicenter phase 1/2b study investigating safety and efficacy of PQR309 and eribulin combination in patients with locally advanced or metastatic HER2 negative and tr.*: *2015-004225-14*. Studiennummer des Sponsors: *PQR309-007.* PIQUR Therapeutics AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004225-14, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A2.

7. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study of E7389 Administered as an IV Infusion Day 1 and 8 every 3 Weeks in Pretreated Patients with Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Protocol Version 5.0 (2010-01-27)*: *2005-004272-20*. Studiennummer des Sponsors: *E7389-E044-207.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004272-20, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A7.

8. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase 3, Open-Label, Randomized, Parallel, 2-Arm, Multi-Center Study of BMN 673 versus Physician's Choice in Germline BRCA Mutation Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Breast Cancer, Who Have Received No More than 2 Prior Chemotherapy Regimens for Metastatic Disease*: *2013-002716-28.* BioMarin Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

   Ausschlussgrund: A2.

9. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase II, open-label, single-arm, exploratory pharmacogenomic study of single agent eribulin (HALAVEN(r)) as neoadjuvant treatment for operable Stage I-II HER2 non-overexpressing breast cancer - Offene, einarmige, pharmakogenomische*

explorative Phase-II-Studie zum Einsatz von Eribulin (HALAVEN(r)) als Einzelwirkstoff bei der neoadjuvanten Therapie von operablem Stadium I-II-Brustkrebs ohne HER2-Überexpression: *2012-000394-23.* SOLTI (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

10. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase III Open Label, Randomized Parallel Two-Arm Multi Center Study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated with At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane*: *2006-001949-34.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

11. Pharmnet. Bund 0000. *A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer*: *2012-000134-19.* Aeterna Zentaris GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

12. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-119)*: *2015-001020-27.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

13. Pharmnet. Bund 0000. *A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in patients pre-treated with anti-HER2- therapy with HER2-positive metastatic breast cancer - Randomisierte Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwei verschiedener Eribulin-Dosierungen in Kombination mit Lapatinib bei HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die bereits mit einer anti-HER2 Therapien vorbehandelt wurden*: *2010-023237-37.* GBG Forschungs GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

14. Pharmnet. Bund 0000. *An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase Ib/II Study of Eribulin Mesylate Administered in Combination with Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Second Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*: *2009-016047-19.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen

am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

15. Pharmnet. Bund 0000. *The BEACON Study (BrEAst Cancer Outcomes with NKTR-102): A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine*: *2011-003832-30.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

16. WHO ICTRP 2012. *Phase II Study of E7389 Administered as an IV Infusion Day 1 and 8 every 3 Weeks in Pretreated Patients with Advanced and/or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Protocol Version 5.0 (2010-01-27) - E7389-E044-207*: *EUCTR2005-004272-20-BE.* Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004272-20-BE, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A7.

17. WHO ICTRP 2015. *An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Previously Treated Subjects With Advanced Soft Tissue Sarcoma (Study E7389-J081-217)*: *NCT01458249.* Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458249, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A7.

18. WHO ICTRP 2015. *Mifepristone and Eribulin in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer or Other Specified Solid Tumors*: *NCT02014337.* Corcept Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014337, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A7.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche in den Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.3.3 definierten Methodik. Nach Eingabe der Suchstrategien in die Studienregister (Anhang 4-B) ergaben sich insgesamt 409 Treffer. Mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien, die im Abschnitt 4.2.2 beschrieben sind, wurden sämtliche Studien bis auf die Studie NCT01343277, ET743SAR3007, CR018004 (Abschnitt 4.3.2.1.1.3, Tabelle Tabelle 4-77) ausgeschlossen. Diese Studie wurde in drei Studienregistereinträgen aufgeführt.

Die ausgeschlossenen Studien entsprechen somit 406 Registereinträgen, die nachfolgend mit Ausschlussgrund aufgeführt werden.

Ausgeschlossene Studienregistereinträge für Dacarbazin:

1. Clinicaltrials.gov 2014. *Preoperative Thalidomide With Radiation Therapy For Patients With Low-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma or Thalidomide With Radiation Therapy and Chemotherapy For Patients With High-Grade or Intermediate-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma of the Arm, Leg, or Body Wall*: *NCT00089544*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-02588|CDR0000365499|RTOG-0330|U10CA021661*. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089544, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

2. Clinicaltrials.gov 2016. *Dacarbazine for Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma*: *NCT00802880*. Studiennummer des Sponsors: *08-1299 / 201109179*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802880, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

3. EU-Clinical Trials Register 0000. *Activity of sunitinib in esophageal cancer, melanoma and sarcoma*: *2008-000756-27*. Studiennummer des Sponsors: *VUB08001*. UZ Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000756-27, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

4. EU-Clinical Trials Register 0000. *BEACOPP (4 ciclos escalado + 4 ciclos basal) vs ABDV (8 ciclos) en el linfoma de Hodgkin en estadios III-IV*: *2004-001558-10*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC 20012*. HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001558-10, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

5. EU-Clinical Trials Register 0000. *Early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin's lymphoma patients with positive positron emission tomography after two courses of ABVD (PET-2 pos.*: *2008-002684-14*. Studiennummer des Sponsors: *IIL HD 0801*. IIL INTERGRUPPO ITALIANO LINFOMI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

6. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio en fase II, abierto, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, con DTIC o la combinación de Gemcitabina y DTIC en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto*: *2005-001709-24*. Studiennummer des Sponsors: *FIICG-DTIC*. Grupo Español de Investigación en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001709-24, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A4.

7. EU-Clinical Trials Register 0000. *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*: *2006-000995-33*. Studiennummer des Sponsors: *EuroNet-PHL-C1*. Martin-Luther-University Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000995-33, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A1.

8. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Randomized, Parallel-Group Trial on PTK-ZK with or without DTIC in Patients with non-resectable Metastatic Malignant Melanoma*: *2005-002192-32*. Studiennummer des Sponsors: *UKSH-A105*. Univeristy Hospital Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002192-32, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A1.

9. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled clinical dose finding study in four parallel groups comparing Diclofenac Gel 1 %, Diclofenac Gel 3 %, Diclofenac Gel 5 % and placebo Gel i.*: *2005-000888-26*. Studiennummer des Sponsors: *DEV 1477-2 DIC 05*. ratiopharm GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000888-26, abgerufen am: 06.04.2016.

   Ausschlussgrund: A1.

10. Pharmnet. Bund 0000. *A multicenter, randomized, double-blind study of dacarbazine with or without Genasense in chemotherapy naive subjects with advanced melanoma and low LDH (The AGENDA Trial)*: *2007-003340-30.* Genta Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

11. Pharmnet. Bund 0000. *A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study inPatients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV MelanomaReceiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs.Dacarbazine With Placebo.Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 andAmendment 10*: *2005-006082-14.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A1.

12. Pharmnet. Bund 0000. *A multicentre, open label, randomized Phase II trial of the MEK inhibitor pimasertib or dacarbazine in previously untreated subjects with N-Ras mutated locally advanced or metastatic malignant cutaneous melanoma*: *2012-002669-37.* Merck Serono S.A. Geneva (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A1.

13. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase 1/2 , Multi-Center, Blinded, Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of the Human Monoclonal Antibody to Human av Integrins (CNTO 95), Alone and in Combination with Dacarbazine, in Subjects with Stage IV Melanoma*: *2004-002130-18.* Centocor B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
    Ausschlussgrund: A4.

14. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Treatment with 2 mg Intralesional Allovectin-7(r) Compared to Dacarbazine (DTIC) or Temozolomide (TMZ) in Subjects with Recurrent Metastatic Melanoma*: *2007-004120-21.* Vical Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

15. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic MelanomaCountry specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0*: *2012-003718-16.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A1.

16. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase I/II Dose Escalation study of the tumor-targeting human L19-IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine for patients with metastatic melanoma*: *2012-004495-19.* Philogen S.p.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

17. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase II, Double-Blind, Randomised Study to Assess the Efficacy of AZD6244 (Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Dacarbazine Alone in First Line Patients with BRAF Mutation Positive Advanced Cutaneous or Unknown Primary Melanoma*: *2008-006344-19.* AstraZeneca, A. B. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

18. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma*: *2009-015298-11.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A1.

19. Pharmnet. Bund 0000. *A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm,randomized multi-center trial of temsirolimus incombination with pioglitazone, etoricoxib andmetronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine(DTIC) in patients with advanced melanoma*: *2011-002611-29.* Freistaat Bayern (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

20. Pharmnet. Bund 0000. *A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, two-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to dacarbazine in the treatment of patients with non-resectable or metastatic stage 3 or stage 4 melanoma carrying a mutation in the juxta membrane domain of c-kit*: *2009-017918-69.* AB Science (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

21. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomised, Double-Blind Study to Assess the Efficacy of Selumetinib (AZD6244, Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Placebo in Combination with Dacarbazine as First Systemic Therapy in Patients with*

Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT): *2013-003545-41.* AstraZeneca, A. B. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A1.

22. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*: *2010-024483-17.* Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A4.

23. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 TherapyAdministrative letter 02 dated 24-Apr-2014;Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 07-aug-12, version 1.0;Protocol Amendment Number 07 - Germany Specific*: *2012-001828-35.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

24. Pharmnet. Bund 0000. *An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial of ABI-007 vs Dacarbazine in Previously Untreated Patients with Metastatic Malignant Melanoma - Offene, multizentrische Phase-III-Studie über ABI-007 im Vergleich zu Dacarbazin bei therapienaiven Patienten mit metastasierenden malignen Melanomen*: *2007-004097-32.* Abraxis BioScience, LLC, a wholly owned subsidiary of Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

25. Pharmnet. Bund 0000. *BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine*: *2009-012293-12.* F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

26. Pharmnet. Bund 0000. *Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma*: *2007-005737-11.* Philogen S.p.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A6.

27. Pharmnet. Bund 0000. *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Studyfor classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*: *2006-000995-33.* Martin-Luther-University Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A1.

28. Pharmnet. Bund 0000. *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group Second International Inter-Group Studyfor Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*: *2012-004053-88.* Justus-Liebig-University Giessen (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A6.

29. Pharmnet. Bund 0000. *HD16 for early stages in Hodgkins Lymphoma*: *2007-004474-24.* University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

30. Pharmnet. Bund 0000. *HD17 for Intermediate Stage Hodgkin Lymphoma - Treatment Optimization Trial in the First-Line Treatment of intermediate Stage Hodgkin lymhoma; Therapy stratification by means of FDG-PET*: *2007-005920-34.* University of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A4.

31. Pharmnet. Bund 0000. *MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma*: *2010-022838-85.* GlaxoSmithKline Research and Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

    Ausschlussgrund: A2.

32. Pharmnet. Bund 0000. *Phase 3, open label, randomized, comparative study of ticilimumab and either dacarbazine or temozolomide in patients with advanced melanoma*: *2005-002827-15.* Pfizer Pharma GmbH (Hrsg.). v

    Ausschlussgrund: A2.

33. Pharmnet. Bund 0000. *Phase II Randomized, Parallel-Group Trial on PTK-ZK with or without DTIC in Patients with non-resectable Metastatic Malignant Melanoma*: *2005-002192-32.* University Hospital Schleswig-Holstein (Hrsg.). v

Ausschlussgrund: A1.

34. Pharmnet. Bund 0000. *Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma*: *2008-001686-28.* Universität Wuerzburg (Hrsg.). v

    Ausschlussgrund: A1.

35. Pharmnet. Bund 0000. *The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma*: *2012-003593-51.* Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
    Ausschlussgrund: A2.

36. Pharmnet. Bund 0000. *HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of esca lated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD: 2014-005130-55.* Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

37. WHO ICTRP 2012. *A Clinical Trial Comparing the Effectiveness and Safety of Eribulin and Dacarbazine for Treatment of Patients with Soft Tissue Sarcoma (A Type of Cancer)"*: *EUCTR2010-024483-17-BE.* Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024483-17-BE, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

38. WHO ICTRP 2012. *LOCALIZED HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE EXTREMITIES AND TRUNK WALL IN ADULTS: AN INTEGRATING APPROACH COMPRISING STANDARD VS HISTOTYPE-TAILORED NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (ISG-STS 10-01) - ND*: *EUCTR2010-023484-17-IT.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023484-17-IT, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

39. WHO ICTRP 2015. *A study to compare how safe Aldoxorubicin is and how well it works against known treatments in patients with soft tissue sarcoma*: *EUCTR2013-004103-40-HU.* CytRx Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004103-40-HU, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A4.

40. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002791.* Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002791, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

41. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy, SU5416, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00023738.* Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023738, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

42. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy Plus Sargramostim in Treating Patients With Cancer of the Uterus*: *NCT00033644.* Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00033644, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

43. WHO ICTRP 2015. *Preoperative Thalidomide With Radiation Therapy For Patients With Low-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma or Thalidomide With Radiation Therapy and Chemotherapy For Patients With High-Grade or Intermediate-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma of the Arm, Leg, or Body Wall*: *NCT00089544.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089544, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

44. WHO ICTRP 2015. *Sorafenib and Dacarbazine in Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00837148.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837148, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

45. WHO ICTRP 2016. *A Study of Trabectedin (YONDELIS) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma*: *NCT01692678.* Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692678, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

46. WHO ICTRP 2016. *Dacarbazine for Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma*: *NCT00802880.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802880, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

47. WHO ICTRP 2016. *Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy*: *NCT01710176.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710176, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

48. WHO ICTRP 2016. *Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin With Dacarbazine in Subjects With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01327885.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01327885, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

49. WHO ICTRP 2016. *Safety Study of Dacarbazine and Bortezomib in Melanoma and Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00580320.* Virginia Commonwealth University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00580320, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A4.

<u>Ausgeschlossene Studienregistereinträge für Ifosfamid:</u>

50. Clinicaltrials.gov 2005. *Comparison of High-Dose Methotrexate (HDM) Plus Doxorubicin to HDM Plus Etoposide-Ifosfamide in Osteosarcoma Children*: *NCT00180908*. Studiennummer des Sponsors: *OS94|CSET-94-300.* Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00180908, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

51. Clinicaltrials.gov 2005. *Rhabdomyosarcoma and Malignant Soft Tissue Tumours of Childhood*: *NCT00162695*. Studiennummer des Sponsors: *RMS95*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162695, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

52. Clinicaltrials.gov 2007. *Neoadjuvant Adriamycin and Ifosfamide Plus High-Dose ICE in Patients With Soft Tissue Sarcoma (STS)*: *NCT00204646*. Studiennummer des Sponsors: *Jth_005*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204646, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

53. Clinicaltrials.gov 2007. *The Addition of Polychemotherapy to Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Non-Metastatic Uterine Sarcomas*: *NCT00162721*. Studiennummer des Sponsors: *SARC-GYN1*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162721, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

54. Clinicaltrials.gov 2008. *A Pilot Study for the Treatment of Patients With Metastatic and High Risk Sarcomas and Primitive Neuroectodermal Tumors*: *NCT00001209*. Studiennummer des Sponsors: *860169|86-C-0169*. National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001209, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

55. Clinicaltrials.gov 2008. *A Randomized Study of the Effect of Adjuvant Chemotherapy With Doxorubicin and Ifosfamide With Mesna in the Treatment of High-Grade Adult Extremity Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00001300*. Studiennummer des Sponsors: *920210|92-C-0210*. National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001300, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

56. Clinicaltrials.gov 2008. *Phase I-II Trial of Sorafenib in Combination With Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00541840*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS01-07*. Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541840, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

57. Clinicaltrials.gov 2008. *Recombinant Human Thrombopoietin in Children Receiving Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy*: *NCT00187109*. Studiennummer des Sponsors: *TPO*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187109, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

58. Clinicaltrials.gov 2009. *Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Cancer*: *NCT00003657*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000066750|DFCI-98068|ALZA-97-038-ii|NCI-V98-1491*. Dana-Farber Cancer Institute|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003657, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

59. Clinicaltrials.gov 2009. *Intensive Chemo-Radiotherapy With Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue for Children With Advanced Neuroblastoma and Sarcomas*: *NCT00165139*. Studiennummer des Sponsors: *94-131*. Dana-Farber Cancer Institute|Children's Hospital Boston|Children's Hospital of Philadelphia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165139, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

60. Clinicaltrials.gov 2009. *TLC D-99 and Ifosfamide in Metastatic Soft Tissue Sarcoma Patients*: *NCT00289809*. Studiennummer des Sponsors: *ONC-2005-001|EUDRACT 2005-004569-40*. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289809, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

61. Clinicaltrials.gov 2011. *A Scandinavian Sarcoma Group Protocol for Patients With High-risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremities and Trunk Wall*: *NCT00790244|EudraCT number 2007-001152-39*. Oslo University Hospital|Scandinavian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790244, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

62. Clinicaltrials.gov 2011. *Combination Chemotherapy in Treating Patients Undergoing Surgery for Newly Diagnosed High-Grade Osteosarcoma*: *NCT00645632*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000582263|P30CA015083|909101|549-90*. Mayo Clinic|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645632, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

63. Clinicaltrials.gov 2011. *Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Sargramostim Before and After Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma That Can Be Removed By Surgery*: *NCT00652860*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000582297|P30CA015083|MC0072|1021-01*. Mayo Clinic|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652860, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

64. Clinicaltrials.gov 2011. *Evaluation of Zoledronic Acid as a Single Agent or as an Adjuvant to Chemotherapy in High Grade Osteosarcoma*: *NCT00691236*. Studiennummer des Sponsors: *382*. Tata, Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691236, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

65. Clinicaltrials.gov 2011. *Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in High-risk Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01382030*. Studiennummer des Sponsors: *2004-002501-72*. Heidelberg University|German Cancer Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382030, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

66. Clinicaltrials.gov 2011. *Osteosarcoma1999-A Study Of Intensive Chemotherapy for Osteosarcoma*: *NCT00145639*. Studiennummer des Sponsors: *OS99*. St. Jude Children's Research Hospital|Immunex/Berlex|National Institutes of Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145639, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

67. Clinicaltrials.gov 2012. *A Phase II Trial of Adjuvant Radiation Therapy With Ifosfamide in Patients With MMT of the Uterus*: *NCT00231842*. Studiennummer des Sponsors: *MMC-03-02-040*. Montefiore, Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231842, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

68. Clinicaltrials.gov 2012. *Aranesp and Neulasta in Patients With Sarcoma Receiving Adriamycin and Ifosfamide*: *NCT00283621*. Studiennummer des Sponsors: *ID02-326*. M.D. Anderson Cancer Center|Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283621, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

69. Clinicaltrials.gov 2012. *Caphosol in Sarcoma Patients With Mucositis*: *NCT00965172*. Studiennummer des Sponsors: *2008-0276.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965172, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

70. Clinicaltrials.gov 2012. *Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Sarcoma*: *NCT00002526*. Studiennummer des Sponsors: *SAKK 57/93|EU-93004.* Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002526, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

71. Clinicaltrials.gov 2012. *Dose Finding Study Of Oral Eltrombopag In Patients With Sarcoma Receiving Adriamycin And Ifosfamide*: *NCT00358540*. Studiennummer des Sponsors: *TRC105499.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358540, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

72. Clinicaltrials.gov 2012. *Evaluate PKs and Efficacy Assessment of Palifermin in Patients With Sarcoma*: *NCT00267046*. Studiennummer des Sponsors: *2004-0511.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00267046, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

73. Clinicaltrials.gov 2012. *Ifosfamide or Doxorubicin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003212*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62971.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003212, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

74. Clinicaltrials.gov 2012. *Intravenous Palifosfamide-tris in Combination With Etoposide and Carboplatin in Patients With Malignancies*: *NCT01242072*. Studiennummer des Sponsors: *IPM1004.* Ziopharm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242072, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

75. Clinicaltrials.gov 2012. *Liposomal Doxorubicin Plus Ifosfamide in Treating Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00030784*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62002.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer -

EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030784, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

76. Clinicaltrials.gov 2012. *Neoadyuvant High-dose of Ifosfamide and Concurrent Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01102608*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS15|No EudraCT:2007-005755-42*. Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102608, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

77. Clinicaltrials.gov 2012. *Phase II Pilot Study of Vincristine, Adriamycin, Actinomycin D, Ifosfamide Combination Chemotherapy in Ewing's Sarcoma*: *NCT00541411*. Studiennummer des Sponsors: *RAC#2031-065*. King Faisal Specialist Hospital & Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541411, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

78. Clinicaltrials.gov 2012. *Study in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (STS) After Failure of Anthracyclines and/or Ifosfamide*: *NCT01299506*. Studiennummer des Sponsors: *ET-D-010-10*. PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299506, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

79. Clinicaltrials.gov 2012. *Study of Oral Ridaforolimus in Combination With Standard Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01296659*. Studiennummer des Sponsors: *IDD 10-09*. The University of Texas Health Science Center at San Antonio|Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296659, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

80. Clinicaltrials.gov 2012. *Surgery With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Lung Metastases From Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002764*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62933|E-EORTC-62933|SSG-EORTC-62933|SWOG-EORTC-62933*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Eastern Cooperative Oncology Group|Scandinavian Sarcoma Group|Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002764, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

81. Clinicaltrials.gov 2013. *A Study of Pre-Operative Treatment of Newly-Diagnosed, Surgically-Resectable Osteosarcoma With Doxorubicin, Ifosfamide, Etoposide, and Cisplatin With Early Metabolic Assessment of Response*: *NCT01258634*. Studiennummer des Sponsors: *10-186-B.* University, of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258634, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A6.

82. Clinicaltrials.gov 2013. *Chemotherapy With or Without Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00023998*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-01863|AOST0121|U10CA098543|CDR0000068882.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023998, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

83. Clinicaltrials.gov 2013. *Chemotherapy, SU5416, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00023738*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000068855|RTOG-S-0121*. Radiation Therapy Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023738, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A1.

84. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Peripheral Neuroectodermal Tumors, Ewing's Sarcoma, Wilms' Tumor, or Bone Cancer*: *NCT00002466*. Studiennummer des Sponsors: *90-062|CDR0000076464|NYU-97-6|NCI-V90-0126.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002466, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

85. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00003776*. Studiennummer des Sponsors: *98-102|CDR0000066905|NCI-G99-1507.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003776, abgerufen am: 06.04.2016.

    Ausschlussgrund: A2.

86. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy in Treating Children With Metastatic Rhabdomyosarcoma or Other Malignant Mesenchymal Tumors*: *NCT00025441*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000068961|SIOP-MMT-98|SFOP-SIOP-MMT-98|CCLG-SIOP-MMT-98|EU-20126|STS-1998.* Societe Internationale d'Oncologie

Pediatrique|Children's Cancer and Leukaemia Group|Societe Francaise Oncologie Pediatrique|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025441, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

87. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor*: *NCT00002643*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-01832|POG-9457|CCG-P9457|CDR0000064137*. National Cancer Institute |Children's Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002643, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

88. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma*: *NCT00379457EUDRACT-2005-000217-35|*. Studiennummer des Sponsors: *CCLG-EPSSG-RMS-2005|CDR0000508635|EU-20639|UKCCSG-RMS-2005*. European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group|Italian Association for Pediatric Hematology Oncology|Children's Cancer and Leukaemia Group|Dutch Childhood Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379457, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

89. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy Plus Surgery and Radiation Therapy in Treating Patients With Ewing's Sarcoma*: *NCT00002516*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000078196|GER-GPOH-EICESS-92|MRC-EICESS-92|EU-92030|EU-205116|UKCCSG-ET1993-02*. University Hospital Muenster|Medical Research Council|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002516, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

90. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy With or Without Hyperthermia Therapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003052*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000065699|EORTC-62961*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|The European Society for Hyperthermic Oncology|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003052, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

91. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy With or Without Topotecan in Treating Patients With Newly Diagnosed Localized Ewing's Sarcoma*: *NCT00334867*. Studiennummer des Sponsors: *AEWS0531|COG-AEWS0531|CDR0000483611*. Children's

Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334867, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

92. Clinicaltrials.gov 2013. *Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Primary or Recurrent Sarcoma*: *NCT00017160*. Studiennummer des Sponsors: *RTOG-S-0124|CDR0000068657.* Radiation Therapy Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017160, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

93. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Chemotherapy Regimens in Treating Children With Relapsed or Progressive Rhabdomyosarcoma*: *NCT00025363*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-01864|ARST0121|U10CA098543|CDR0000068954.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025363, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

94. Clinicaltrials.gov 2013. *Comparison of Combination Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Ewing's Sarcoma or Neuroectodermal Tumor*: *NCT00006734*. Studiennummer des Sponsors: *AEWS0031|COG-AEWS0031|CDR0000068323|A7983.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute |Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006734, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

95. Clinicaltrials.gov 2013. *CYP3A5 Gene as a Risk Factor for Kidney Damage in Young Patients With Cancer Treated With Ifosfamide*: *NCT00514345*. Studiennummer des Sponsors: *CCLG-PK-2007-02|CDR0000560128|EU-20743.* Children's Cancer and Leukaemia Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514345, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

96. Clinicaltrials.gov 2013. *Ifosfamide and Doxorubicin, Radiation Therapy, and/or Surgery in Treating Young Patients With Localized Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00334854|EUDRACT-2005-001139-31*. Studiennummer des Sponsors: *CCLG-EPSSG-NRSTS-2005|CDR0000482277|EU-20620|UKCCSG-CTA-21275/0215/001/0001|CCLG-EpSSG-STS-2006-03.* European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group|Italian Association for Pediatric Hematology Oncology|Cooperative Weichteilsarkom Studie|Children's Cancer and Leukaemia Group|Dutch Childhood On-

cology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334854, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

97. Clinicaltrials.gov 2013. *Ifosfamide With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Advanced, Refractory, or Recurrent Cancer of the Uterus*: *NCT00003128*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000065891|GOG-0161|ECOG-G0161*. Gynecologic Oncology Group|National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003128, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

98. Clinicaltrials.gov 2013. *Palonosetron in Sarcoma Patients Receiving Chemotherapy With Adriamycin and Ifosfamide (AI)*: *NCT00410488*. Studiennummer des Sponsors: *2005-0664*. M.D. Anderson Cancer Center|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410488, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

99. Clinicaltrials.gov 2013. *S9624 Ifosfamide in Treating Patients With Meningeal Tumors*: *NCT00003292*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000066225|S9624|U10CA032102*. Southwest Oncology Group|National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003292, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

100. Clinicaltrials.gov 2013. *Study of Palifosfamide-tris in Combination With Doxorubicin in Patients With Front-line Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01168791*. Studiennummer des Sponsors: *IPM3001*. Ziopharm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168791, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

101. Clinicaltrials.gov 2013. *Surgery Followed by Chemotherapy in Treating Young Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002898*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000065228|SIOP-MMT-95|EU-96035*. Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002898, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

102. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study of Palifosfamide Tris Plus Doxorubicin Versus Doxorubicin in Unresectable or Metastatic Soft-tissue Sarcoma*: *NCT00718484*. Studiennum-

mer des Sponsors: *IPM2002.* Ziopharm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718484, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

103. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Assess Treatment With 2 Different Dosing Schedules of Trabectidin Administered to Patients With Advanced Cancer*: *NCT00060944*. Studiennummer des Sponsors: *CR004336|ET743-STS-201.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060944, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

104. Clinicaltrials.gov 2014. *Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002791*. Studiennummer des Sponsors: *RTOG-9514|CDR0000064856|E-R9514|RTOG-R9514.* Radiation Therapy Oncology Group|National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002791, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A1.

105. Clinicaltrials.gov 2014. *Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors*: *NCT00003597*. Studiennummer des Sponsors: *09717|CCG-09717|CDR0000066668.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003597, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

106. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Chemotherapy and Dexrazoxane Followed by Surgery and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma or Recurrent Bone Sarcoma*: *NCT00544778*. Studiennummer des Sponsors: *00050|P30CA033572|CHNMC-00050|CDR0000566381.* City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544778, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

107. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors*: *NCT00304083*. Studiennummer des Sponsors: *SARC006|SARC-006|NCI-06-C-0043|NCI-P6452|UMN-2007CG077.* Sarcoma Alliance for Research through Collaboration|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304083, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

108. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Chemotherapy Plus Dexrazoxane in Treating Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma*: *NCT00003937*. Studiennummer des Sponsors: *P9754|COG-P9754|POG-P9754|CCG-P9754|CDR0000067129.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003937, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

109. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation, Radiation Therapy, and/or Surgery in Treating Patients With Ewing's Sarcoma*: *NCT00020566*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000068608|EURO-EWING-INTERGROUP-EE99|EBMT-INTERGROUP-EE99|EORTC-62981|GPOH-AUSTRIA-INTERGROUP-EE99|GPOH-GERMANY-INTERGROUP-EE99|SFOP-INTERGROUP-EE99|SWS-SAKK-INTERGROUP-EE99|CCLG-INTERGROUP-EE99|COG-AEWS0331|EU-20213.* University of Leicester|National Cancer Institute |Children's Cancer and Leukaemia Group|Societe Francaise Oncologie Pediatrique|European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie - Germany|Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie - Austria|Swiss Group for Clinical Cancer Research|EBMT Solid Tumors Working Party|Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020566, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

110. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Children With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002804*. Studiennummer des Sponsors: *9553|POG-9553|CDR0000064905|COG-P9953.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002804, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

111. Clinicaltrials.gov 2014. *Doxorubicin With Cisplatin, High-Dose Methotrexate, and Additional Risk-Adapted Outpatient Chemotherapy*: *NCT00673179*. Studiennummer des Sponsors: *2007-0404.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673179, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

112. Clinicaltrials.gov 2014. *Doxorubicin With or Without Ifosfamide and Pegfilgrastim in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*:

NCT00061984. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62012*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061984, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

113. Clinicaltrials.gov 2014. *MRI Sarcoma Non Invasive Thermometry*: *NCT00093509*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00008831|DUMC-1308-04-7R5|DUMC-G880018|CDR0000388048.* Mark Dewhirst|National Cancer Institute |Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093509, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

114. Clinicaltrials.gov 2014. *Observation, Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and/or Surgery in Treating Young Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00346164*. Studiennummer des Sponsors: *ARST0332|NCI-2009-00426|COG-ARST0332|CDR0000483702|U10CA098543.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346164, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

115. Clinicaltrials.gov 2014. *Paclitaxel and Carboplatin or Ifosfamide in Treating Patients With Newly Diagnosed Persistent or Recurrent Uterine, Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cavity Cancer*: *NCT00954174*. Studiennummer des Sponsors: *GOG-0261|NCI-2011-01959|CDR0000651458|U10CA027469|U10CA180868.* Gynecologic Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954174, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

116. Clinicaltrials.gov 2014. *Preoperative Thalidomide With Radiation Therapy For Patients With Low-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma or Thalidomide With Radiation Therapy and Chemotherapy For Patients With High-Grade or Intermediate-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma of the Arm, Leg, or Body Wall*: *NCT00089544*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2012-02588|CDR0000365499|RTOG-0330|U10CA021661*. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089544, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

117. Clinicaltrials.gov 2014. *Study to Investigate the Safety and Activity of Aldoxorubicin Plus Ifosfamide/Mesna in Subjects With Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02235701*. Studiennummer des Sponsors: *ALDOXORUBICIN-P1/2-STS-03.* CytRx (Hrsg.). Verfüg-

bar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02235701, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

118. Clinicaltrials.gov 2014. *Surgery and/or Chemotherapy in Treating Children With Infantile, Congenital, or Childhood Fibrosarcoma*: *NCT00072280*. Studiennummer des Sponsors: *ARST03P1|CDR0000339565|NCI-2012-02561|COG-ARST03P1*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072280, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

119. Clinicaltrials.gov 2014. *Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002641*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62931|CAN-NCIC-SR3*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|NCIC Clinical Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002641, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

120. Clinicaltrials.gov 2014. *Therapeutic Response of Patients With Soft Tissue Sarcoma According to CHOI Criteria*: *NCT01650077*. Studiennummer des Sponsors: *ProAcTyon - 1203*. Centre Oscar Lambret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650077, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

121. Clinicaltrials.gov 2014. *Two Regimens of Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Ewing Sarcoma Family of Tumors*: *NCT00618813*. Studiennummer des Sponsors: *AEWS07P1|NCI-2009-00371|CDR0000586282|U10CA098543|COG-AEWS07P1*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618813, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

122. Clinicaltrials.gov 2014. *Vinblastine, Celecoxib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed Metastatic Ewing's Sarcoma Family of Tumors*: *NCT00061893*. Studiennummer des Sponsors: *AEWS02P1|CDR0000302409*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061893, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

123. Clinicaltrials.gov 2014. *Zoledronic Acid and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00742924*. Studiennummer des Sponsors: *AOST06P1|CDR0000612613|COG-AOST06P1*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742924, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

124. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of AVE8062 in Advanced-stage Soft Tissue Sarcoma After Failure of Anthracycline and Ifosfamide Chemotherapies*: *NCT00699517|EudraCT 2007-003592-39*. Studiennummer des Sponsors: *EFC10145*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699517, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

125. Clinicaltrials.gov 2015. *A Study of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Treatment of Osteosarcoma*: *NCT00667342*. Studiennummer des Sponsors: *OS2008|GENENTECH PHARM|NCI-2009-00846*. St. Jude Children's Research Hospital|Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667342, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

126. Clinicaltrials.gov 2015. *An Efficacy and Safety Study of Trabectedin Versus Doxorubicin-Based Chemotherapy in Participants With Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *NCT00796120*. Studiennummer des Sponsors: *CR015769|ET-C-002-07*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796120, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

127. Clinicaltrials.gov 2015. *Chemotherapy-induced Symptoms in Sarcoma Patients and the Impact of Tumor Burden*: *NCT01136824*. Studiennummer des Sponsors: *10-046*. University, of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136824, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

128. Clinicaltrials.gov 2015. *Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Sarcoma*: *NCT00002601*. Studiennummer des Sponsors: *94072|P30CA033572|CHNMC-IRB-94072|NCI-V94-0545|CDR0000063845*. City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002601, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

129. Clinicaltrials.gov 2015. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Sarcoma*: *NCT00662233*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000582271|P30CA015083|919110|542-91|0791*. Mayo Clinic|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00662233, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

130. Clinicaltrials.gov 2015. *Combination Chemotherapy, PEG-Interferon Alfa-2b, and Surgery in Treating Patients With Osteosarcoma*: *NCT00134030|EUDRACT-2004-000242-20*. Studiennummer des Sponsors: *AOST0331|NCI-2009-01066|MRC-EURAMOS1|MRC-BO08|ISRCTN67613327|EU-20530|CDR0000438714|COG-AOST0331|U10CA098543.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute |University College London Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134030, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

131. Clinicaltrials.gov 2015. *Evaluation of Side Effects and Relative Activity of Two Chemotherapy Regimens in the Treatment Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00189137*. Studiennummer des Sponsors: *UMCC 2004.010|HUM 44800.* University of Michigan Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189137, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

132. Clinicaltrials.gov 2015. *Fosaprepitant in Patients Receiving Ifosfamide-based Regimen*: *NCT01490060*. Studiennummer des Sponsors: *2011-0620|NCI-2012-00011*. M.D. Anderson Cancer Center|Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490060, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

133. Clinicaltrials.gov 2015. *High-Dose Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Rhabdomyosarcoma or Ectomesenchymoma*: *NCT00354744*. Studiennummer des Sponsors: *ARST0431|CDR0000489215|COG-ARST0431*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354744, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

134. Clinicaltrials.gov 2015. *High-Dose Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Cancer*: *NCT00002854*. Studiennummer des Sponsors: *94098|P30CA033572|CHNMC-IRB-94098|NCI-V96-*

1042|CDR0000065102. City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002854, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

135. Clinicaltrials.gov 2015. *IRCI Gynae Sarcomas, High Grade Uterine Sarcoma*: *NCT01979393*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62113-55115|2013?000762?11|UC1306.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Gynecologic Oncology Group|NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979393, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

136. Clinicaltrials.gov 2015. *Irinotecan and Carboplatin as Upfront Window Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Intermediate-Risk or High-Risk Rhabdomyosarcoma*: *NCT00077285*. Studiennummer des Sponsors: *03-099|MSKCC-03099.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077285, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

137. Clinicaltrials.gov 2015. *MT2004-30: Tomotherapy for Solid Tumors*: *NCT00623077*. Studiennummer des Sponsors: *2005LS023|UMN-MT2004-30|0504M69306.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623077, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

138. Clinicaltrials.gov 2015. *ODSH + ICE Chemotherapy in Pediatric Solid Tumors*: *NCT02164097*. Studiennummer des Sponsors: *NYMC-165.* New York Medical College (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164097, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

139. Clinicaltrials.gov 2015. *Pazopanib Hydrochloride Followed by Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01446809*. Studiennummer des Sponsors: *7487|NCI-2011-02488|P30CA015704.* University of Washington|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446809, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

140. Clinicaltrials.gov 2015. *Pazopanib Maintenance Phase II*: *NCT02207309*. Studiennummer des Sponsors: *NPM001|2013-000522-58.* Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207309, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

141. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy of (PN-152,243)/PN-196,444 in the Prevention of Thrombocytopenia*: *NCT00038311*. Studiennummer des Sponsors: *444-ONC-0003-020.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038311, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

142. Clinicaltrials.gov 2015. *Safety and Efficacy Study of Glufosfamide in Previously Treated Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00441467*. Studiennummer des Sponsors: *TH-CR-305.* Eleison Pharmaceuticals LLC.|Threshold Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441467, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

143. Clinicaltrials.gov 2015. *Samarium Sm 153 and Stem Cell Transplant Followed By Radiation Therapy Patients With Osteosarcoma*: *NCT00245011*. Studiennummer des Sponsors: *J0347 CDR0000447134|JHOC-J0347|JHOC-03090802.* Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245011, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

144. Clinicaltrials.gov 2015. *Sorafenib and Ifosfamide in Treating Patients With High-Grade Soft Tissue Sarcoma or Bone Sarcoma That Can Be Removed by Surgery*: *NCT00880542*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000633030|P30CA016042|UCLA-0704086|BAYER-UCLA-0704086|ONYX-UCLA-0704086.* Jonsson Comprehensive Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880542, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

145. Clinicaltrials.gov 2015. *Sorafenib Tosylate, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With High-Risk Stage IIB-IV Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02050919*. Studiennummer des Sponsors: *9464|NCI-2013-02414|P30CA069533.* OHSU Knight Cancer Institute|Bayer|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050919, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

146. Clinicaltrials.gov 2015. *Study of Intensive Chemotherapy, Surgery and Radiotherapy to Treat Ewing's Sarcoma in Children and Young Adults*: *NCT01696669*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS-21|2009-016027-62.* Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696669, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

147. Clinicaltrials.gov 2015. *Temozolomide, Cixutumumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Rhabdomyosarcoma*: *NCT01055314*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2011-02005|CDR0000663937|COG-ARST08P1|ARST08P1|U10CA180886|U10CA098543.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055314, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

148. Clinicaltrials.gov 2015. *Therapeutic Trial for Patients With Ewing Sarcoma Family of Tumor and Desmoplastic Small Round Cell Tumors*: *NCT01946529*. Studiennummer des Sponsors: *ESFT13.* St. Jude Children's Research Hospital|University of Tennessee Health Science Center|University of Florida|Nemours Children's Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946529, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

149. Clinicaltrials.gov 2015. *Whole-Body Hyperthermia Plus Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Sarcoma*: *NCT00002974*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000065489|WCCC-CO-9672|NCI-G97-1217.* University of Wisconsin, Madison|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002974, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

150. Clinicaltrials.gov 2015. *Whole-Body Radiation Therapy, Systemic Chemotherapy, and High-Dose Chemotherapy Followed By Stem Cell Rescue in Treating Patients With Poor-Risk Ewing Sarcoma*: *NCT01795430*. Studiennummer des Sponsors: *12391|NCI-2013-00439.* City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795430, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

151. Clinicaltrials.gov 2016. *A Eurosarc Study of Mifamurtide in Advanced Osteosarcoma (MEMOS)*: *NCT02441309*. Studiennummer des Sponsors: *OCTO_039.* University of Oxford|Millennium: The Takeda Oncology Company|National Institute for Health Research, United Kingdom|Oxford University Hospitals NHS Trust|European Commission (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441309, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

152. Clinicaltrials.gov 2016. *ABCB1/P-glycoprotein Expression as Biologic Stratification Factor for Patients With Non Metastatic Osteosarcoma*: *NCT01459484.* Studiennummer des Sponsors: *ISG/OS-2|2011-001659-36.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459484, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

153. Clinicaltrials.gov 2016. *Auto Transplant for High Risk or Relapsed Solid or CNS Tumors*: *NCT01505569.* Studiennummer des Sponsors: *2011OC057|MT2011-09C.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505569, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

154. Clinicaltrials.gov 2016. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Metastatic Extracranial Ewing Sarcoma*: *NCT01231906*. Studiennummer des Sponsors: *AEWS1031|NCI-2011-02611|COG-AEWS1031|CDR0000687639|U10CA098543.* Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231906, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

155. Clinicaltrials.gov 2016. *Combination Chemotherapy With or Without Ganitumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing Sarcoma*: *NCT02306161*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02380|AEWS1221|U10CA180886|U10CA098543.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306161, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

156. Clinicaltrials.gov 2016. *Combined Chemotherapy With or Without Zoledronic Acid for Patients With Osteosarcoma*: *NCT00470223*. Studiennummer des Sponsors: *Sarcome 09/0603|UNICANCER-SARCOME-09-0603|2006-003377-27.* UNICANCER|Novartis|Chugai Pharmaceutical|National Cancer Institute, France|SFCE|Ligue contre le cancer, France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470223, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

157. Clinicaltrials.gov 2016. *Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors*: *NCT00788125*. Studiennummer des Sponsors: *07053|P30CA033572|CHNMC-07053|CA180 121|CDR0000617760.* City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788125, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

158. Clinicaltrials.gov 2016. *Efficacy of Dose Intensification in Patients With Non-metastatic Ewing Sarcoma*: *NCT02063022*. Studiennummer des Sponsors: *ISG/AIEOP EW-1.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063022, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

159. Clinicaltrials.gov 2016. *Irinotecan and Temozolomide in Combination With Existing High Dose Alkylator Based Chemotherapy for Treatment of Patients With Newly Diagnosed Ewing Sarcoma*: *NCT01864109*. Studiennummer des Sponsors: *13-068.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864109, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

160. Clinicaltrials.gov 2016. *Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy*: *NCT01710176*. Studiennummer des Sponsors: *ISG-STS 10-01.* Italian Sarcoma Group|Groupe Sarcomes Français |Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

161. Clinicaltrials.gov 2016. *PET CT as Predictor of Response in Preoperative Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00346125*. Studiennummer des Sponsors: *2005LS080|UMN-0512M78446.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346125, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

162. Clinicaltrials.gov 2016. *Ph II Cabazitaxel/Ifosfamide DD Liposarcoma*: *NCT01913652|2012-003672-39*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-1202|cabazL06470*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913652, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

163. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase 3 Study to Treat Patients With Soft Tissue Sarcomas*: *NCT02049905*. Studiennummer des Sponsors: *ALDOXORUBICIN-P3-STS-01*. CytRx (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049905, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

164. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase II Trial for the Treatment of Relapsed Osteosarcoma*: *NCT02718482*. Studiennummer des Sponsors: *OsteoREC2015*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718482, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

165. Clinicaltrials.gov 2016. *Protocol for the Treatment of Metastatic Ewing Sarcoma*: *NCT02727387*. Studiennummer des Sponsors: *ISG/AIEOP EW-2*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727387, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

166. Clinicaltrials.gov 2016. *Radiation Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Cancer of the Uterus*: *NCT00002546*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000063303|GOG-0150|ECOG-G150*. Gynecologic Oncology Group|National Cancer Institute |Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002546, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

167. Clinicaltrials.gov 2016. *Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy or Pazopanib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas That Can Be Removed by Surgery*: *NCT02180867*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01340|ARST1321|U10CA180886|U10CA098543*. National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180867, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

168. Clinicaltrials.gov 2016. *Sorafenib, Epirubicin, Ifosfamide, and Radiation Therapy Followed By Surgery in Treating Patients With High-Risk Stage II or Stage III Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00822848*. Studiennummer des Sponsors: *CDR0000631580|P30CA069533|OHSU-4653|4653|OHSU-SOL-08080-L|BAYER-OHSU-4653*. OHSU Knight Cancer Institute|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822848, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

169. Clinicaltrials.gov 2016. *Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies*: *NCT02432274|2013-005534-38*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-207*. Eisai, Limited|Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432274, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

170. Clinicaltrials.gov 2016. *Treatment of Rhabdomyosarcoma With Chemotherapy, Radiation Therapy (Proton Beam), and Surgery*: *NCT01871766*. Studiennummer des Sponsors: *RMS13|NCI-2013-00913*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871766, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

171. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Mechanistic Study Of Mifamurtide (MTP-PE) In Patients With Metastatic And/Or Recurrent Osteosarcoma*: *2012-000615-84*. Studiennummer des Sponsors: *OCTO_039*. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000615-84, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

172. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, prospective, randomized clinical trial for patients with relapsed osteosarcoma*: *2012-001010-42|2012-001010-42*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001010-42, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

173. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Open-Label Phase 3 Study to Investigate the Efficacy and Safety of Aldoxorubicin Compared to Investigator's Choice in Subjects with Metastatic, Locally Advanced, or Unres.*: *2013-004103-40*. Studiennummer des Sponsors: *ALDOXORUBICIN-P3-STS-01*. CytRx Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004103-40, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

174. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multinational, randomized, double-blind placebo controlled study of AVE8062 (25 mg/m²) administered every 3 weeks in patients with advanced-stage soft tissue sarcoma, treated with cisplatin (75 m.*: *2007-003592-39*. Studiennummer des Sponsors: *EFC10145*. sanofi-aventis recherche et développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003592-39, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

175. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 2, multicenter, open-label, single arm, two-stage study to evaluate the efficacy and safety of CC-4047 (Pomalidomide) in patients with advanced soft tissue sarcomas who have relapsed or are.*: *2007-005670-31*. Studiennummer des Sponsors: *CC-4047-STSAR-001*. Celgene, Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005670-31, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

176. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II study on Trabectedin in advanced retroperitoneal leiomyosarcoma and well differentiated/dedifferentiated liposarcoma*: *2012-005428-14*. Studiennummer des Sponsors: *ISG-STS-TRAB-2012*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005428-14, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

177. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*: *2010-024483-17*. Studiennummer des Sponsors: *E7389-G000-309*. Eisai Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024483-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A4.

178. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized double-blind phase II study evaluating the role of maintenance therapy with cabozantinib in High Grade Undifferentiated Uterine Sarcoma (HGUS) after stabilization or response to doxoru.*: *2013-000762-11*. Studiennummer des Sponsors: *62113-55115*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000762-11, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

179. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double blind, phase II trial of pazopanib versus placebo as maintenance therapy in patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas following prior- and/or ad.*: *2013-000522-58*. Studiennummer des Sponsors: *NPM001*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000522-58, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

180. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Multicenter, Open-label Study of YONDELIS (tm) (ET-743 ecteinascidin) Administered by 2 Different Schedules (Weekly for 3 of 4 weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Me.*: *2004-002106-29*. Studiennummer des Sponsors: *ET-743-STS-201*. Pharma Mar SA Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002106-29, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

181. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis(r)) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *2008-002326-11*. Studiennummer des Sponsors: *ET-C-002-07*. Pharma Mar, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002326-11, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

182. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Scandinavian Sarcoma Group treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall*: *2007-001152-39*. Studiennummer des Sponsors: *SSG XX*. Scandinavian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001152-39, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

183. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Study to Determine the Activity of SCH 717454 in Subjects With Osteosarcoma or Ewing's Sarcoma That Has Relapsed After Standard Systemic Therapy*: *2007-005341-38*. Studiennummer des Sponsors: *P04720*. Schering Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005341-38, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

184. EU-Clinical Trials Register 0000. *ABCB1/P-glycoprotein as biological marker for treatment of patient with high grade osteosarcoma*: *2011-001659-36|2011-001659-36*. Ita-

lian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001659-36, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

185. EU-Clinical Trials Register 0000. *"Estudio fase II de Gimatecan (ST1481) como tratamiento de rescate en pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado o metastático y recidivados después de un régimen de quimioterapia basado en a.*: *2005-001951-39*. Studiennummer des Sponsors: *ST1481-DM-04-004.* SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001951-39, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

186. EU-Clinical Trials Register 0000. *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*: *2006-000995-33*. Studiennummer des Sponsors: *EuroNet-PHL-C1*. Martin-Luther-University Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000995-33, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

187. EU-Clinical Trials Register 0000. *European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group protocol for Localized Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas 2005*: *2005-001139-31*. Studiennummer des Sponsors: *STS 2005 14.* Research and Development Directorate, University Hospitals of Leicester NMS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001139-31, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

188. EU-Clinical Trials Register 0000. *European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group RMS 2005 - a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma*: *2005-000217-35*. Studiennummer des Sponsors: *SKION-EpSSG-RMS 2005.* Academic, Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000217-35, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

189. EU-Clinical Trials Register 0000. *EWING 2008*: *2008-003658-13*. Studiennummer des Sponsors: *EWING2008.* Universitaetsklinikum Muenster (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003658-13, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

190. EU-Clinical Trials Register 0000. *International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours*: *2012-002107-17*. Studiennummer des Sponsors: *RG_11-152*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002107-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

191. EU-Clinical Trials Register 0000. *International randomised controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma*: *2014-000259-99*. Studiennummer des Sponsors: *RG_13-277*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000259-99, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

192. EU-Clinical Trials Register 0000. *LOCALIZED HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE EXTREMITIES AND TRUNK WALL IN ADULTS: AN INTEGRATING APPROACH COMPRISING STANDARD VS HISTOTYPE-TAILORED NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (ISG-STS 10-01)*: *2010-023484-17|2010-023484-17*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023484-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

193. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter phase II study with pemetrexed in patients with pre-treated metastatic soft tissue sarcomas*: *2006-003816-23*. Studiennummer des Sponsors: *Alimta*. Universitätsklinikum Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003816-23, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

194. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Single, Subcutaneous Dose of 100µg/kg XM22 in 21 Children wit.*: *2011-004742-18*. Studiennummer des Sponsors: *XM22-07*. Merckle GmbH, a member of the ratiopharm group, a subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004742-18, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

195. EU-Clinical Trials Register 0000. *Neoadjuvant treatment in high risk superficial soft tissue sarcomas of limbs and soft tissue of the trunk phase II study*: *2006-001425-25*. Studiennummer des Sponsors: *STM001*. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001425-25, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

196. EU-Clinical Trials Register 0000. *NON PEGILATED LIPOSOMIAL DOXORUBICIN (TLC D-99) IN ASSOCIATION WITH IFOSFAMIDE IN PATIENTS WITH METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA*: *2008-003316-36*. Studiennummer des Sponsors: *CRO-2008-33*. CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003316-36, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

197. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 study of Glivec (Imatinib) in locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas expressing the t(17;22)(q22;q13) translocation resulting in a COL1A1/PDGF rearrangement i.e. DermatoFib.*: *2004-002538-20*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC 62027*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002538-20, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

198. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I and II perspective study with Citrate in Liposoma not Pegilate Doxorubicine TLC D-99 in association to Ifosfamide in patients with metastatic soft tissue sarcoma*: *2005-004569-40*. Studiennummer des Sponsors: *ONC-2005-001*. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004569-40, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

199. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II randomized clinical trial of Pazopanib alone and Pazopanib plus Gemcitabine in relapsed or metastatic soft tissue sarcoma*: *2009-017261-32*. Studiennummer des Sponsors: *KKSH077*. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017261-32, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

200. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE III TRIAL ON THE EFFICACY OF DOSE`S INTENSIFICATION IN PATIENTS WITH NON METASTATIC EWING`S SAR-*

COMA: *2008-008361-35*. Studiennummer des Sponsors: *ISG/AIEOP EW-1*. ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008361-35, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

201. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pilot study to investigate the early prediction of toxicity following induction chemotherapy in Ewing's sarcoma by blood-borne biomarkers and correlation with age-dependent pharmacokinetic variation*: *2013-000052-17*. Studiennummer des Sponsors: *PK201301*. The Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000052-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

202. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised Phase II study with non-pegylated liposomal Doxorubicin (Myocet) plus Ifosfamid versus Doxorubicin plus Ifosfamid in the first-line treatment of locally advanced or metastatic soft tissu.*: *2006-003470-10*. Studiennummer des Sponsors: *2206-2006*. Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003470-10, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

203. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised trial of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide in the first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma*: *2004-002113-36*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC 62012*. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002113-36, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

204. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase II trial of cabazitaxel or prolonged infusional ifosfamide in metastatic or inoperable locally advanced dedifferentiated liposarcoma*: *2012-003672-39*. Studiennummer des Sponsors: *1202-STBSG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003672-39, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

205. EU-Clinical Trials Register 0000. *SAFETY AND ACTIVITY OF TRABECTEDIN AS FIRST LINE IN ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA (STS) PATIENTS UNFIT TO*

RECEIVE STANDARD CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY WITH CLINICAL AND MOLECULAR CORR.: *2013-001467-23|2013-001467-23.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001467-23, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

206. EU-Clinical Trials Register 0000. *TRABECTEDIN (ET743) IN METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED MYXOID/ROUND CELL LIPOSARCOMA PRETREATED WITH CHEMOTHERAPY*: *2006-005009-69*. Studiennummer des Sponsors: *ISG STS 06 01*. ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005009-69, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

207. Pharmnet. Bund 0000. *A Mechanistic Study Of Mifamurtide (MTP-PE) In Patients With Metastatic And/Or Recurrent Osteosarcoma*: *2012-000615-84.* University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

208. Pharmnet. Bund 0000. *A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents*: *2010-022155-33.* Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

209. Pharmnet. Bund 0000. *A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles*: *2010-023297-39.* Helsinn Healthcare, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

210. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomised, Phase IIb Placebo-controlled Study of R-ICE Chemotherapy (Rituximab, Isofosfamide, Carboplatin, and Etoposide) with and without SGN-40 (anti-CD40 humanized monoclonal antibody) for Second-line Treatment of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*: *2007-002917-38.* Seattle Genetics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

211. Pharmnet. Bund 0000. *A randomized, double blind, phase II trial of pazopanib versus placebo as maintenance therapy in patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas following prior- and/or adjuvant doxorubicin / ifosfamide chemotherapy with regional hyperthermia*: *2013-000522-58.* Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A6.

212. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions to Determine the Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy*: *2006-003512-22.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

213. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis(r)) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *2008-002326-11.* Pharma Mar, S.A., Sociedad Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

214. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Adaptive Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*: *2014-002476-92.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

215. Pharmnet. Bund 0000. *A Study to Determine the Activity of SCH 717454 in Subjects With Osteosarcoma or Ewing's Sarcoma That Has Relapsed After Standard Systemic Therapy*: *2007-005341-38.* Schering Plough Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

216. Pharmnet. Bund 0000. *Combined systemic an intrathecal chemotherapy with succeeding high dosis chemotherapy and autologous stem cell transplantation of patients with CNS relapses of agressive lymphomas*: *2006-006516-30.* Charité-Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

217. Pharmnet. Bund 0000. *EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Studyfor classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*: *2006-000995-33.* Martin-Luther-University Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

218. Pharmnet. Bund 0000. *EWING 2008*: *2008-003658-13.* Universitaetsklinikum Muenster (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

219. Pharmnet. Bund 0000. *High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant or consolidating conventional chemotherapy in primary CNS lymphoma - randomized phase III trial -Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie mit 2 parallelen Armen - Hochdosis Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation oder konventionelle Chemotherapie zur Konsolidierung bei primären ZNS-Lymphomen*: *2012-000620-17.* Landeshauptstadt Stuttgart, represented by Prof. Dr. J. Graf, Leitender Aerztlicher Direktor Klinikum Stuttgart (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

220. Pharmnet. Bund 0000. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia - AIEOP-BFM ALL 2009 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*: *2007-004270-43.* Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

221. Pharmnet. Bund 0000. *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010*: *2012-000793-30.* Charité - University Hospital of Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

222. Pharmnet. Bund 0000. *Multicenter phase II study with pemetrexed in patients with pre-treated metastatic soft tissue sarcomas*: *2006-003816-23.* Universitätsklinikum Tübingen (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A6.

223. Pharmnet. Bund 0000. *Phase II - Studie P-ICEHochdosischemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid,Carboplatin und Etoposid mit autologem Stammzellsupport bei männlichen*

Patienten mit refraktären oder rezidivierten Keimzelltumoren: *2006-006004-11.* Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, vertreten durch den Kanzler (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

224. Pharmnet. Bund 0000. *Phase II randomized clinical trial of Pazopanib alone and Pazopanib plus Gemcitabine in relapsed or metastatic soft tissue sarcoma*: *2009-017261-32.* Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A6.

225. Pharmnet. Bund 0000. *Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors*: *2008-000245-55.* GYN Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

226. Pharmnet. Bund 0000. *Phase II study on the combined systemic and intrathecal chemotherapy with methotrexate, ifosfamide and liposomal cytarabine (DepoCyte(r)) in patients with HER-2/neu-negative breast cancer and leptomeningeal spread*: *2009-014300-55.* Charité-Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

227. Pharmnet. Bund 0000. *Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome(Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas)*: *2006-001641-33.* Universitätsklinikum Essen (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

228. Pharmnet. Bund 0000. *Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ Cell Tumours*: *2009-018072-33.* Universitätsklinikum Münster (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A2.

229. Pharmnet. Bund 0000. *Randomised Phase II study with non-pegylated liposomal Doxorubicin (Myocet) plus Ifosfamid versus Doxorubicin plus Ifosfamid in the first-line treatment of locally advanced or metastatic soft tissue carcinoma*: *2006-003470-10.* Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016
Ausschlussgrund: A6.

230. Pharmnet. Bund 0000. *Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Children and Adolescents With Refractory or Relapsed Solid Malignancies*: *2013-005534-38.* Eisai Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

231. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis®) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *EUCTR2008-002326-11-FR.* Pharma Mar, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002326-11, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

232. WHO ICTRP 2012. *A Scandinavian Sarcoma Group treatment protocol for adult patients with non-metastatic high-risk soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall*: *EUCTR2007-001152-39-SE.* Scandinavian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001152-39, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

233. WHO ICTRP 2012. *ENSAYO CLÍNICO FASE II DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON IFOSFAMIDA A DOSIS ALTAS Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS E IDENTIFICACION DE MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA*: *EUCTR2007-005755-42-ES.* Grupo Español de Investigación en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005755-42, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

234. WHO ICTRP 2012. *European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group protocol for Localized Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas 2005 - EpSSG NRSTS*: *EUCTR2005-001139-31-GB.* Research and Development Directorate, University Hospitals of Leicester NMS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001139-31, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

235. WHO ICTRP 2012. *LOCALIZED HIGH-RISK SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE EXTREMITIES AND TRUNK WALL IN ADULTS: AN INTEGRATING APPROACH COMPRISING STANDARD VS HISTOTYPE-TAILORED NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (ISG-STS 10-01) - ND*: *EUCTR2010-023484-17-IT.* Italian Sarcoma Group

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023484-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

236. WHO ICTRP 2012. *Neoadjuvant treatment in high risk superficial soft tissue sarcomas of limbs and soft tissue of the trunk phase II study - STM001*: *EUCTR2006-001425-25-IT*. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001425-25, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

237. WHO ICTRP 2012. *NON PEGILATED LIPOSOMIAL DOXORUBICIN (TLC D-99) IN ASSOCIATION WITH IFOSFAMIDE IN PATIENTS WITH METASTATIC SOFT TISSUE SARCOMA - ND*: *EUCTR2008-003316-36-IT*. CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003316-36, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

238. WHO ICTRP 2013. *Randomised Phase II study with non-pegylated liposomal Doxorubicin (Myocet) plus Ifosfamid versus Doxorubicin plus Ifosfamid in the first-line treatment of locally advanced or metastatic soft tissue carcinoma. - LIDOXIF*: *EUCTR2006-003470-10-DE*. Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003470-10, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

239. WHO ICTRP 2014. *A phase I study of the combination of daily oral pazopanib with intravenous ifosfamide in patients with advanced solid malignancies*: *NTR2063*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2063, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

240. WHO ICTRP 2014. *International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours*: *EUCTR2012-002107-17-GB*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002107-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

241. WHO ICTRP 2014. *PHASE III TRIAL ON THE EFFICACY OF DOSE`S INTENSIFICATION IN PATIENTS WITH NON METASTATIC EWING`S SARCOMA - ISG/AIEOP EW-1*: *EUCTR2008-008361-35-IT.* ISTITUTI ORTOPEDICI RIZZOLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008361-35, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

242. WHO ICTRP 2014. *Randomised trial of single agent doxorubicin versus doxorubicin plus ifosfamide in the first line treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma*: *EUCTR2004-002113-36-SK.* European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002113-36, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

243. WHO ICTRP 2015. *A Pilot Study for the Treatment of Patients With Metastatic and High Risk Sarcomas and Primitive Neuroectodermal Tumors*: *NCT00001209.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001209, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

244. WHO ICTRP 2015. *A Randomized Study of the Effect of Adjuvant Chemotherapy With Doxorubicin and Ifosfamide With Mesna in the Treatment of High-Grade Adult Extremity Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00001300.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001300, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

245. WHO ICTRP 2015. *An Efficacy and Safety Study of Trabectedin Versus Doxorubicin-Based Chemotherapy in Participants With Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *NCT00796120.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796120, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

246. WHO ICTRP 2015. *Aranesp and Neulasta in Patients With Sarcoma Receiving Adriamycin and Ifosfamide*: *NCT00283621.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00283621, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

247. WHO ICTRP 2015. *chemotherapy for soft tissue sarcoma*: *JPRN-UMIN000013056.* Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&language=E&recptno=R000015232, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

248. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma*: *ISRCTN36453794.* University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN36453794, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

249. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Sarcoma*: *NCT00002526.* Swiss Group for Clinical Cancer Research (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002526, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

250. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy Plus Radiation Therapy Followed by Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002791.* Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002791, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A1.

251. WHO ICTRP 2015. *Chemotherapy, SU5416, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00023738.* Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00023738, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A1.

252. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy and Dexrazoxane Followed by Surgery and Radiation Therapy in Treating Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma or Recurrent Bone Sarcoma*: *NCT00544778.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00544778, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

253. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Peripheral Neuroectodermal Tumors, Ewing's Sarcoma, Wilms' Tumor, or Bone Cancer*: *NCT00002466.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002466, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

254. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00003776.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003776, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

255. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy in Treating Patients Undergoing Surgery for Newly Diagnosed High-Grade Osteosarcoma*: *NCT00645632.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00645632, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

256. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor*: *NCT00002643.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002643, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

257. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Sarcoma*: *NCT00662233.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00662233, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

258. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors*: *NCT00304083.* Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00304083, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

259. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Cancer*: *NCT00003657.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003657, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

260. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy Plus Dexrazoxane in Treating Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma*: *NCT00003937.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003937, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

261. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy Plus Surgery and Radiation Therapy in Treating Patients With Ewing's Sarcoma*: *NCT00002516.* University Hospital Muenster (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002516, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

262. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy With or Without Hyperthermia Therapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003052.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003052, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

263. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation, Radiation Therapy, and/or Surgery in Treating Patients With Ewing's Sarcoma*: *NCT00020566.* University of Leicester (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020566, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

264. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy With or Without Topotecan in Treating Patients With Newly Diagnosed Localized Ewing's Sarcoma*: *NCT00334867.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334867, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

265. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Sargramostim Before and After Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma That Can Be Removed By Surgery*: *NCT00652860.* Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00652860, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

266. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With Primary or Recurrent Sarcoma*: *NCT00017160.* Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00017160, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

267. WHO ICTRP 2015. *Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Children With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002804.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002804, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

268. WHO ICTRP 2015. *Comparison of Combination Chemotherapy Regimens in Treating Patients With Ewing's Sarcoma or Neuroectodermal Tumor*: *NCT00006734.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006734, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

269. WHO ICTRP 2015. *Doxorubicin With or Without Ifosfamide and Pegfilgrastim in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00061984.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00061984, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

270. WHO ICTRP 2015. *Evaluate PKs and Efficacy Assessment of Palifermin in Patients With Sarcoma*: *NCT00267046.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00267046, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

271. WHO ICTRP 2015. *Evaluation of Side Effects and Relative Activity of Two Chemotherapy Regimens in the Treatment Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00189137.* University of Michigan Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00189137, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

272. WHO ICTRP 2015. *Fosaprepitant in Patients Receiving Ifosfamide-based Regimen*: *NCT01490060.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01490060, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

273. WHO ICTRP 2015. *High-Dose Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Rhabdomyosarcoma or Ectomesenchymoma*: *NCT00354744.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00354744, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

274. WHO ICTRP 2015. *Ifosfamide or Doxorubicin in Treating Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003212.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003212, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

275. WHO ICTRP 2015. *Ifosfamide With or Without Paclitaxel in Treating Patients With Advanced, Refractory, or Recurrent Cancer of the Uterus*: *NCT00003128.* Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003128, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

276. WHO ICTRP 2015. *Intensive Chemo-Radiotherapy With Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue for Children With Advanced Neuroblastoma and Sarcomas*: *NCT00165139.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00165139, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

277. WHO ICTRP 2015. *Irinotecan and Carboplatin as Upfront Window Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Intermediate-Risk or High-Risk Rhabdomyosarcoma*: *NCT00077285.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00077285, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

278. WHO ICTRP 2015. *Liposomal Doxorubicin Plus Ifosfamide in Treating Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00030784.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00030784, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

279. WHO ICTRP 2015. *MRI Sarcoma Non Invasive Thermometry*: *NCT00093509.* Mark Dewhirst (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093509, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

280. WHO ICTRP 2015. *MT2004-30: Tomotherapy for Solid Tumors*: *NCT00623077.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00623077, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

281. WHO ICTRP 2015. *Neoadjuvant Adriamycin and Ifosfamide Plus High-Dose ICE in Patients With Soft Tissue Sarcoma (STS)*: *NCT00204646.* University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00204646, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

282. WHO ICTRP 2015. *Observation, Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and/or Surgery in Treating Young Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00346164.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346164, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

283. WHO ICTRP 2015. *Paclitaxel and Carboplatin or Ifosfamide in Treating Patients With Newly Diagnosed Persistent or Recurrent Uterine, Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cavity Cancer*: *NCT00954174.* Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00954174, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

284. WHO ICTRP 2015. *Palonosetron in Sarcoma Patients Receiving Chemotherapy With Adriamycin and Ifosfamide (AI)*: *NCT00410488.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00410488, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

285. WHO ICTRP 2015. *Pazopanib Hydrochloride Followed by Chemotherapy and Surgery in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01446809.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01446809, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

286. WHO ICTRP 2015. *Phase II Pilot Study of Vincristine, Adriamycin, Actinomycin D, Ifosfamide Combination Chemotherapy in Ewing's Sarcoma*: *NCT00541411.* King Faisal Specialist Hospital & Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00541411, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

287. WHO ICTRP 2015. *Preoperative Thalidomide With Radiation Therapy For Patients With Low-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma or Thalidomide With Radiation Therapy and Chemotherapy For Patients With High-Grade or Intermediate-Grade Primary Soft Tissue Sarcoma of the Arm, Leg, or Body Wall*: *NCT00089544.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089544, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

288. WHO ICTRP 2015. *Rhabdomyosarcoma and Malignant Soft Tissue Tumours of Childhood*: *NCT00162695.* Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00162695, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

289. WHO ICTRP 2015. *Samarium Sm 153 and Stem Cell Transplant Followed By Radiation Therapy Patients With Osteosarcoma*: *NCT00245011.* Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245011, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

290. WHO ICTRP 2015. *Sorafenib and Ifosfamide in Treating Patients With High-Grade Soft Tissue Sarcoma or Bone Sarcoma That Can Be Removed by Surgery*: *NCT00880542.* Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880542, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

291. WHO ICTRP 2015. *Sorafenib Tosylate, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Surgery in Treating Patients With High-Risk Stage IIB-IV Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02050919.* OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02050919, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

292. WHO ICTRP 2015. *Study for rhabdomyosarcoma and other malignant soft tissue tumours of childhood*: *ISRCTN15121868.* Cancer Research UK (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://isrctn.com/ISRCTN15121868, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

293. WHO ICTRP 2015. *Study on VCD/IE in the Patients With Ewing's Sarcoma Family of Tumors (ESFT)*: *NCT00568464.* Fudan University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00568464, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

294. WHO ICTRP 2015. *Study to investigate the early prediction of toxicity following chemotherapy and differences in drug handling in Ewing's sarcoma patients*: *EUCTR2013-000052-17-GB.* The Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000052-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

295. WHO ICTRP 2015. *Study to Investigate the Safety and Activity of Aldoxorubicin Plus Ifosfamide/Mesna in Subjects With Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02235701.* CytRx (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02235701, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

296. WHO ICTRP 2015. *Surgery and/or Chemotherapy in Treating Children With Infantile, Congenital, or Childhood Fibrosarcoma*: *NCT00072280.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072280, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

297. WHO ICTRP 2015. *Surgery Followed by Chemotherapy in Treating Young Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002898.* Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002898, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

298. WHO ICTRP 2015. *Surgery With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002641.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002641, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

299. WHO ICTRP 2015. *Surgery With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Lung Metastases From Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00002764.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002764, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

300. WHO ICTRP 2015. *Temozolomide, Cixutumumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Rhabdomyosarcoma*: *NCT01055314.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01055314, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

301. WHO ICTRP 2015. *The Addition of Polychemotherapy to Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Non-Metastatic Uterine Sarcomas*: *NCT00162721.* Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00162721, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

302. WHO ICTRP 2015. *Therapeutic Trial for Patients With Ewing Sarcoma Family of Tumor and Desmoplastic Small Round Cell Tumors*: *NCT01946529.* St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01946529, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

303. WHO ICTRP 2015. *TLC D-99 and Ifosfamide in Metastatic Soft Tissue Sarcoma Patients*: *NCT00289809.* Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289809, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

304. WHO ICTRP 2015. *Two Regimens of Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Ewing Sarcoma Family of Tumors*: *NCT00618813.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00618813, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

305. WHO ICTRP 2015. *Vinblastine, Celecoxib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed Metastatic Ewing's Sarcoma Family of Tumors*: *NCT00061893.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00061893, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

306. WHO ICTRP 2015. *Whole-Body Hyperthermia Plus Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Sarcoma*: *NCT00002974.* University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002974, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

307. WHO ICTRP 2015. *Whole-Body Radiation Therapy, Systemic Chemotherapy, and High-Dose Chemotherapy Followed By Stem Cell Rescue in Treating Patients With Poor-Risk Ewing Sarcoma*: *NCT01795430.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01795430, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

308. WHO ICTRP 2015. *Zoledronic Acid and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00742924.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00742924, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

309. WHO ICTRP 2016. *Auto Transplant for High Risk or Relapsed Solid or CNS Tumors*: *NCT01505569.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01505569, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

310. WHO ICTRP 2016. *Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Sarcoma*: *NCT00002601*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002601, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

311. WHO ICTRP 2016. *Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Metastatic Extracranial Ewing Sarcoma*: *NCT01231906.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01231906, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

312. WHO ICTRP 2016. *Combination Chemotherapy With or Without Ganitumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing Sarcoma*: *NCT02306161*. National

Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02306161, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

313. WHO ICTRP 2016. *Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors*: *NCT00788125.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00788125, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

314. WHO ICTRP 2016. *Irinotecan and Temozolomide in Combination With Existing High Dose Alkylator Based Chemotherapy for Treatment of Patients With Newly Diagnosed Ewing Sarcoma*: *NCT01864109.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864109, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

315. WHO ICTRP 2016. *Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy*: *NCT01710176.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01710176, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

316. WHO ICTRP 2016. *PET CT as Predictor of Response in Preoperative Chemotherapy for Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00346125.* Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346125, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

317. WHO ICTRP 2016. *Ph II Cabazitaxel/Ifosfamide DD Liposarcoma*: *NCT01913652.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913652, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

318. WHO ICTRP 2016. *Phase 3 Study to Treat Patients With Soft Tissue Sarcomas*: *NCT02049905.* CytRx (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049905, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A5.

319. WHO ICTRP 2016. *Radiation Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Cancer of the Uterus*: *NCT00002546.* Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002546, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A2.

320. WHO ICTRP 2016. *Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy or Pazopanib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas That Can Be Removed by Surgery*: *NCT02180867.* National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02180867, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

321. WHO ICTRP 2016. *Sorafenib, Epirubicin, Ifosfamide, and Radiation Therapy Followed By Surgery in Treating Patients With High-Risk Stage II or Stage III Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00822848.* OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00822848, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

Ausgeschlossene Studienregistereinträge für Trabecetin:

322. Clinicaltrials.gov 0000. *YONDELIS (Trabectedin) Single Patient Compassionate Use / Expanded Access*: *NCT01427582*. Studiennummer des Sponsors: *05- EAP- STS.* University of Texas Southwestern Medical Center|Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427582, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

323. Clinicaltrials.gov 2012. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003939*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62982-16993|EORTC-62982*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003939, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

324. Clinicaltrials.gov 2012. *Study in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (STS) After Failure of Anthracyclines and/or Ifosfamide*: *NCT01299506*. Studiennummer des Sponsors: *ET-D-010-10.* PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299506, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

325. Clinicaltrials.gov 2012. *Tabectedin to Treat Children and Adolescents With Cancer*: *NCT01453283*. Studiennummer des Sponsors: *070054|07-C-0054.* National Cancer Institute |National Institutes of Health Clinical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453283, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

326. Clinicaltrials.gov 2013. *A Safety Study Utilizing Yondelis and Doxorubicin in Patients With a Type of Cancer Called Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00102609*. Studiennummer des Sponsors: *CR003250|ET743SAR1001*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar|PharmaMar S.A.U (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102609, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

327. Clinicaltrials.gov 2013. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00005625*. Studiennummer des Sponsors: *99-098|CDR0000067769|PMAR-ET-019-99|NCI-G00-1761*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005625, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

328. Clinicaltrials.gov 2013. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00017030*. Studiennummer des Sponsors: *PMAR-ET-B-022-00|MSKCC-01018|CDR0000068643|NCI-G01-1948.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017030, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

329. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Assess the Potential Effects of a Single-Dose Administration of Trabectedin on the QT Intervals of the Electrocardiogram*: *NCT00786838*. Studiennummer des Sponsors: *CR014917|ET743OVC1001*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786838, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

330. Clinicaltrials.gov 2014. *A Study to Assess Treatment With 2 Different Dosing Schedules of Trabectidin Administered to Patients With Advanced Cancer*: *NCT00060944*. Studiennummer des Sponsors: *CR004336|ET743-STS-201*. Johnson & Johnson Pharma-

ceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060944, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

331. Clinicaltrials.gov 2014. *Combination Therapy of Gemcitabine and Trabectedin in L-sarcomas*: *NCT01426633*. Studiennummer des Sponsors: *GISG-02*. Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426633, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

332. Clinicaltrials.gov 2014. *Continuing vs Intermittent Trabectedin-regimen in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma Experiencing Response or Stable Disease After the 6th Cycle*: *NCT01303094*. Studiennummer des Sponsors: *T-DIS-1001*. Centre Oscar Lambret|Groupe Sarcome Français|Groupe d'études des Tumeurs Osseuses (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303094, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

333. Clinicaltrials.gov 2014. *Doxorubicin Hydrochloride or Trabectedin in Treating Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01189253|2009-014889-26*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC-62091|EU-21059|PMAR-EORTC-62091|SARC-020*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC|Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189253, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

334. Clinicaltrials.gov 2014. *Safety and Efficacy Study of Trabectedin for the Treatment of Localized Myxoid / Round Cell Liposarcoma*: *NCT00579501*. Studiennummer des Sponsors: *CR014767|ET-B-028-06*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579501, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

335. Clinicaltrials.gov 0000. *Study of Doxorubicin and Trabectedin in First Line Treatment on Patients With Metastatic Leiomyosarcoma*: *NCT02131480*. Studiennummer des Sponsors: *2009-012430-70|2008/1485*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131480, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

336. Clinicaltrials.gov 2014. *Therapeutic Response of Patients With Soft Tissue Sarcoma According to CHOI Criteria*: *NCT01650077*. Studiennummer des Sponsors: *ProAcTyon - 1203*. Centre Oscar Lambret (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650077, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

337. Clinicaltrials.gov 2014. *Trabectedin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Soft Tissue Sarcoma or Ewing's Family of Tumors*: *NCT00070109*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL0221|NCI-2009-00357|CDR0000329999|COG-ADVL0221|U10CA098543*. Children's Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070109, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

338. Clinicaltrials.gov 2015. *Activity of Trabectedin or Gemcitabine + Docetaxel in Uterine Leiomyosarcoma*: *NCT02249702|2009-016017-24*. Studiennummer des Sponsors: *TAUL*. Mario Negri Institute for Pharmacological Research|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249702, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

339. Clinicaltrials.gov 2015. *An Efficacy and Safety Study of Trabectedin Versus Doxorubicin-Based Chemotherapy in Participants With Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *NCT00796120*. Studiennummer des Sponsors: *CR015769|ET-C-002-07*. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796120, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

340. Clinicaltrials.gov 2015. *Doxorubicin vs. Trabectedin Plus Doxorubicin in Non Operable and/or Metastatic STS*: *NCT01104298*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS-20|2008-008922-55*. Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01104298, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

341. Clinicaltrials.gov 2015. *Hyper-Thermia Enhanced Anti-tumor Efficacy of Trabectedin*: *NCT02359474*. Studiennummer des Sponsors: *HyperTET*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359474, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

342. Clinicaltrials.gov 2015. *Trabectedin and Irinotecan for Refractory Pediatric Sarcomas*: *NCT02509234*. Studiennummer des Sponsors: *TrI.PReSarc V150429.* Technische Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509234, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

343. Clinicaltrials.gov 2015. *Trabectedin in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Leiomyosarcoma of the Uterus*: *NCT00379145*. Studiennummer des Sponsors: *GOG-0087M|CDR0000502192|NCI-2009-00573.* Gynecologic Oncology Group|National Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379145, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

344. Clinicaltrials.gov 2016. *A Multicenter, Prospective, oBservational Study to assEss the Clinical activitY and Impact on symptOm Burden and patieNts' HRQoL of Treatment With trabecteDin in aSTS in a Real World Setting in Greece*: *NCT02618122*. Studiennummer des Sponsors: *NIS-GEN-TRA-001*. Genesis Pharma S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618122, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

345. Clinicaltrials.gov 2016. *A Study of Trabectedin (YONDELIS) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma*: *NCT01692678*. Studiennummer des Sponsors: *CR017269|ET743SAR3006.* Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692678, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

346. Clinicaltrials.gov 2016. *A Study to Provide Access to Trabectedin in Participants With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Who Have Persistent or Recurrent Disease and Who Are Not Expected to Benefit From Currently Available Standard of Care Treatment*: *NCT00210665*. Studiennummer des Sponsors: *CR003583|ET743SAR3002.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00210665, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

347. Clinicaltrials.gov 2016. *Efficacy and Safety of Trabectedin (Yondelis) in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02367924*. Studiennummer des Sponsors: *ET-D-023-13.* PharmaMar, Spain (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367924, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

348. Clinicaltrials.gov 2016. *Efficacy Study on Trabectedin in Retroperitoneal Leiomyosarcoma and Well Differentiated/Dedifferentiated Liposarcoma*: *NCT02247544|2012-005428-14*. Studiennummer des Sponsors: *ISG-STS-TRAB-2012*. Italian Sarcoma Group|Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247544, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

349. Clinicaltrials.gov 2016. *Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy*: *NCT01710176*. Studiennummer des Sponsors: *ISG-STS 10-01*. Italian Sarcoma Group|GROUPE SARCOMES FRANCAIS|Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

350. Clinicaltrials.gov 2016. *Patient Directed Intervention to Improve the Quality of Life for Patients With Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02204111*. Studiennummer des Sponsors: *YonLife-2014*. GWT-TUD GmbH|PharmaMar (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204111, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

351. Clinicaltrials.gov 2016. *Phase I-II Trial, Multicenter, Open, Exploring Trabectedin Plus Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma Patients*: *NCT02275286*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS 37*. Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas|Centre Leon Berard|Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275286, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

352. Clinicaltrials.gov 2016. *Trabectedin First Line Therapy In Unfit Sarcoma Study*: *NCT02066675|2013-001467-23*. Studiennummer des Sponsors: *ISG TR1US*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066675, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

353. Clinicaltrials.gov 2016. *Trabectedin Plus Olaparib in Metastatic or Advanced Sarcomas (TOMAS)*: *NCT02398058|2013-003638-33*. Studiennummer des Sponsors: *TOMAS*. Italian Sarcoma Group|PharmaMar|AstraZeneca|Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mar-

io Negri (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398058, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

354. Clinicaltrials.gov 2016. *Trial Comparing Trabectedin to the Best Supportive Care in Patients With Sarcoma*: *NCT02672527*. Studiennummer des Sponsors: *2014-003176-23 2014/2154*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672527, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

355. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant Trabectedin (Yondelis(r)) in Patients with Localized Myxoid / Round Cell Liposarcoma*: *2007-000035-25*. Studiennummer des Sponsors: *ET-B-028-06*. Pharma Mar, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000035-25, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

356. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II study on Trabectedin in advanced retroperitoneal leiomyosarcoma and well differentiated/dedifferentiated liposarcoma*: *2012-005428-14*. Studiennummer des Sponsors: *ISG-STS-TRAB-2012*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005428-14, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

357. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Multicenter, Open-label Study of YONDELIS (tm) (ET-743 ecteinascidin) Administered by 2 Different Schedules (Weekly for 3 of 4 weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Me.*: *2004-002106-29*. Studiennummer des Sponsors: *ET-743-STS-201*. Pharma Mar SA Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002106-29, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

358. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis(r)) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *2008-002326-11*. Studiennummer des Sponsors: *ET-C-002-07*. Pharma Mar, S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002326-11, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

359. EU-Clinical Trials Register 0000. *ENSAYO FASE II ALEATORIZADO, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO DE DOXORRUBICINA vs TRABECTEDINA Y DOXORRUBICINA EN PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON SARCOMA DE PARTES BLANDAS AVANZADOS NO OPERABLES.*: *2008-008922-55*. Studiennummer des Sponsors: *GEIS20*. Grupo Español de Investigación en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008922-55, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

360. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study on ET-743 in BRCA1 and BRCA2 mutation carrie and BRCAness phenotype advanced ovarian cancer patients*: *2011-001298-17*. Studiennummer des Sponsors: *362/11*. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001298-17, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

361. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I-II prospective trial, multicenter, open label, exploring the combination of Trabectedin plus Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma patients*: *2014-001549-26*. Studiennummer des Sponsors: *TRASTS*. GEIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001549-26, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

362. EU-Clinical Trials Register 0000. *SAFETY AND ACTIVITY OF TRABECTEDIN AS FIRST LINE IN ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA (STS) PATIENTS UNFIT TO RECEIVE STANDARD CHEMOTHERAPY: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY WITH CLINICAL AND MOLECULAR CORR.*: *2013-001467-23|2013-001467-23*. Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001467-23, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

363. EU-Clinical Trials Register 0000. *Targeting Microenvironment and Cellular Immunity in Sarcomas Weekly trabectedin combined with Metronomic Cyclophosphamide in Patients with Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas. A Phase I/II study from the French Sarcoma Group*: *2015-002760-16*. Studiennummer des Sponsors: *IB2015-04*. INSTITUT BERGONIE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002760-16/FR, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

364. EU-Clinical Trials Register 0000. *TRABECTEDIN (ET743) IN METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED MYXOID/ROUND CELL LIPOSARCOMA PRETREATED WITH CHEMOTHERAPY*: *2006-005009-69*. Studiennummer des Sponsors: *ISG STS 06 01*. ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005009-69, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A4.

365. EU-Clinical Trials Register 0000. *TRUSTS: A phase IIb/III multicenter study comparing the efficacy of TRabectedin administered as a 3-hour or 24-hour infusion to doxorubicin in patients with advanced or metastatic Untreated Soft Ti.*: *2009-014889-26*. Studiennummer des Sponsors: *EORTC 62091*. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014889-26, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

366. Pharmnet. Bund 0000. *A Multicenter Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant Trabectedin (YONDELIS(r)) in Patients with Localized Myxoid / Round Cell Liposarcoma*: *2007-000035-25.* Pharma Mar, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A6.

367. Pharmnet. Bund 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Comparative Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of 2 Dosing Regimens of Caspofungin in the Treatment of Invasive Candidiasis in Adults*: *2005-004504-36.* Merck & Co. Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

368. Pharmnet. Bund 0000. *A phase II dose escalation study of caspofungin in patients with invasive aspergillosis*: *2006-001936-30.* Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

369. Pharmnet. Bund 0000. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis(r)) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *2008-002326-11*. Pharma Mar, S.A., Sociedad Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A6.

370. Pharmnet. Bund 0000. *An open-label multicenter randomized Phase 3 study comparing the combination of DOXIL(r)/CAELYX(r) and YONDELIS(r) with DOXIL(r)/CAELYX(r) alone in subjects with advanced relapsed ovarian cancer*: *2004-005276-16.* Pharma Mar S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A6.

371. Pharmnet. Bund 0000. *Irbesartan in the treatment of Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome.Revised Protocol 2, incorporating Protocol Amendments 01 dated 09-Jan-06 & 02 dated 05-Oct-2006. And Protocol amendment 03 dated 24-Oct-2006 - Biomarkers Substudy*: *2005-000614-12.* Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

372. Pharmnet. Bund 0000. *Phase III international, randomized study of Trabectedin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) versus Carboplatin plus PLD in patients with ovarian cancerprogressing within 6-12 months of last platinum*: *2010-022949-17.* Mario Negri Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

373. Pharmnet. Bund 0000. *Randomized comparison of a two-month regimen of irbesartan versus enalapril on cardiovascular markers in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation*: *2005-002161-36.* Sanofi-Aventis Groupe (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A4.

374. Pharmnet. Bund 0000. *TRUSTS: A phase IIb/III multicenter study comparing the efficacy of TRabectedin administered as a 3-hour or 24-hour infusion to doxorubicin in patients with advanced or metastatic Untreated Soft Tissue Sarcoma*: *2009-014889-26.* EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016.

Ausschlussgrund: A6.

375. Pharmnet. Bund 0000. *A Pha se II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma*: *2015-002469-41.* Epizyme, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: www.pharmnet-bund.de, abgerufen am: 24.05.2016

Ausschlussgrund: A2.

376. WHO ICTRP 2012. *A Multicenter Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant Trabectedin (Yondelis(r)) in Patients with Localized Myxoid / Round Cell Liposarcoma*: *EUCTR2007-000035-25-FR.* Pharma Mar, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000035-25-FR, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

377. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Multicenter, Open-label Study of YONDELIS (tm) (ET-743 ecteinascidin) Administered by 2 Different Schedules (Weekly for 3 of 4 weeks vs. q3 Weeks) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following Treatment With an Anthracycline and Ifosfamide - N/A*: *EUCTR2004-002106-29-GB.* Pharma Mar SA Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002106-29-GB, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

378. WHO ICTRP 2012. *A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Trabectedin (Yondelis(r)) versus Doxorubicin-based Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *EUCTR2008-002326-11-FR.* Pharma Mar, S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002326-11-FR, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

379. WHO ICTRP 2013. *Safety and Efficacy evaluation in soft tissue sarcoma unfit to received standard chemotherapy*: *EUCTR2013-001467-23-IT.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001467-23-IT, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

380. WHO ICTRP 2013. *TRABECTEDIN (ET743) IN METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED MYXOID/ROUND CELL LIPOSARCOMA PRETREATED WITH CHEMOTHERAPY - ET743 in advanced myxoid/round cell liposarcoma*: *EUCTR2006-005009-69-IT.* ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005009-69-IT, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A4.

381. WHO ICTRP 2014. *Trial that evaluates the combination treatment of Trabectedin and Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma patients*: *EUCTR2014-001549-26-ES.* GEIS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001549-26-ES, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

382. WHO ICTRP 2015. *A clinical study to assess the efficacy of Trabectedin in advanced retroperitoneal leiomyosarcoma and in liposarcoma*: *EUCTR2012-005428-14-IT.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005428-14-IT, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

383. WHO ICTRP 2015. *A Safety Study Utilizing Yondelis and Doxorubicin in Patients With a Type of Cancer Called Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00102609.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102609, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

384. WHO ICTRP 2015. *A Study to Assess Treatment With 2 Different Dosing Schedules of Trabectidin Administered to Patients With Advanced Cancer*: *NCT00060944.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060944, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

385. WHO ICTRP 2015. *An Efficacy and Safety Study of Trabectedin Versus Doxorubicin-Based Chemotherapy in Participants With Translocation-Related Sarcomas (TRS)*: *NCT00796120.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796120, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

386. WHO ICTRP 2015. *Combination Therapy of Gemcitabine and Trabectedin in L-sarcomas*: *NCT01426633.* Heidelberg University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426633, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

387. WHO ICTRP 2015. *Continuing vs Intermittent Trabectedin-regimen in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma Experiencing Response or Stable Disease After the 6th Cycle*: *NCT01303094.* Centre Oscar Lambret (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01303094, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

388. WHO ICTRP 2015. *Doxorubicin Hydrochloride or Trabectedin in Treating Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT01189253.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01189253, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

389. WHO ICTRP 2015. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00003939.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003939, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

390. WHO ICTRP 2015. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Osteosarcoma*: *NCT00005625.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005625, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

391. WHO ICTRP 2015. *Ecteinascidin 743 in Treating Patients With Unresectable Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma*: *NCT00017030.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017030, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

392. WHO ICTRP 2015. *Efficacy and Safety of Trabectedin (Yondelis(r)) in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02367924.* PharmaMar, Spain (Hrsg.). Verfügbar un-

ter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02367924, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

393. WHO ICTRP 2015. *Hyper-Thermia Enhanced Anti-tumor Efficacy of Trabectedin*: *NCT02359474.* Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359474, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

394. WHO ICTRP 2015. *Safety and Efficacy Study of Trabectedin for the Treatment of Localized Myxoid / Round Cell Liposarcoma*: *NCT00579501.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579501, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

395. WHO ICTRP 2015. *Trabectedin and Irinotecan for Refractory Pediatric Sarcomas*: *NCT02509234.* Technische Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02509234, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

396. WHO ICTRP 2015. *Trabectedin in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Leiomyosarcoma of the Uterus*: *NCT00379145.* Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00379145, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

397. WHO ICTRP 2015. *Trabectedin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Soft Tissue Sarcoma or Ewing's Family of Tumors*: *NCT00070109.* Children's Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00070109, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

398. WHO ICTRP 2015. *YONDELIS (Trabectedin) Single Patient Compassionate Use / Expanded Access*: *NCT01427582.* University of Texas Southwestern Medical Center

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01427582, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

399. WHO ICTRP 2016. *A Randomized Phase III Trial Comparing Trabectedin (Yondelis®) to the Best Supportive Care in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma*: *NCT02672527.* Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672527, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

400. WHO ICTRP 2016. *A Study of Trabectedin (YONDELIS) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma*: *NCT01692678.* Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692678, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A7.

401. WHO ICTRP 2016. *A Study to Provide Access to Trabectedin in Participants With Locally Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Who Have Persistent or Recurrent Disease and Who Are Not Expected to Benefit From Currently Available Standard of Care Treatment*: *NCT00210665.* Janssen Research & Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210665, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

402. WHO ICTRP 2016. *ENSAYO FASE II ALEATORIZADO, ABIERTO, MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO DE DOXORRUBICINA vs TRABECTEDINA Y DOXORRUBICINA EN PRIMERA LÍNEA DE PACIENTES CON SARCOMA DE PARTES BLANDAS AVANZADOS NO OPERABLES Y/O METASTÁSICOS*: *EUCTR2008-008922-55-ES.* Grupo Espanol de Investigación en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008922-55-ES, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

403. WHO ICTRP 2016. *Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy*: *NCT01710176.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710176, ab-

gerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

404. WHO ICTRP 2016. *Phase I-II Trial, Multicenter, Open, Exploring Trabectedin Plus Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma Patients*: *NCT02275286.* Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275286, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

405. WHO ICTRP 2016. *Targeting Microenvironment and Cellular Immunity in Sarcomas Weekly trabectedin combined with Metronomic Cyclophosphamide in Patients with Advanced Pretreated Soft-tissue Sarcomas. A Phase I/II study from the French Sarcoma Group*: *EUCTR2015-002760-16-FR.* Pharma Mar S.A. Institut Bergonié (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002760-16-FR, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

406. WHO ICTRP 2016. *Trabectedin Plus Olaparib in Metastatic or Advanced Sarcomas (TOMAS)*: *NCT02398058.* Italian Sarcoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398058, abgerufen am: 06.04.2016.

Ausschlussgrund: A6.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-135 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie E7389-G000-309

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eribulin gegenüber Dacarbazin in Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom der Subtypen Leiomyosarkom oder Liposarkom. Primäres Studienziel ist der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Patienten, die mit Eribulin (Behandlungsarm A) oder Dacarbazin (Behandlungsarm B) behandelt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III Open Label, 1:1 randomisierte, zweiarmige, kontrollierte, internationale Multi-Zentren Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab zwei Änderungen des Protokolls: Änderung 1 (25. Mai 2012): • Einschlusskriterium #3 wurde wie folgt geändert: Patienten sollten im Rahmen der vorherigen Behandlung ihres fortgeschrittenen Weichteilsarkoms mindestens zwei Standardregime systemischer Therapie(n) erhalten haben, wovon eines ein Anthrazyklin (sofern nicht kontraindiziert) enthalten sollte. Die Anforderung an eine bestimmte Reihenfolge vorangegangener Therapien wurde aufgehoben. • Klarstellung, dass eine neo- und / oder adjuvante Therapie als ein Behandlungsregime für Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom betrachtet wird, für die ein radiologischer Nachweis einer Krankheitsprogression während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der neo- und / oder adjuvanten Therapie vorlag. • Ausschlusskriterium #3 wurde wie folgt geändert: Patienten, die zuvor mit Dacarbazin, seinem Analogon Temozolomid oder Eribulin behandelt worden waren (Ergänzung der Vorbehandlung mit Temozolomid als Ausschlussgrund). • Ausschlusskriterium #4 (Strahlentherapie, die > 30 % des Knochenmarks umfasst) wurde aufgehoben. Das Vorhandensein einer adäquaten ver-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bliebenen Menge an Knochenmarkwar durch hämatologische Parameter zu beurteilen, die in Einschlusskriterium #8 festgelegt wurden. • Klarstellung, dass nur schwerwiegende und potenziell lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen einen Ausschluss aus dem Protokoll erfordern (Ausschlusskriterium #6). In Übereinstimmung mit der Fachinformation zu Halaven (Eribulinmesilat) - wurde ein Warnhinweis für die Überwachung des QTc-Intervalls während gleichzeitiger Verabreichung von Antiarrhythmika ergänzt. • Ergänzend zu Ausschlusskriterium #7 wonach Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein Long-QT-Syndrom (LQTS) auszuschließen sind, sind ebenfalls Patienten mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls von ≥ 501 msec in mindestens zwei separaten Elektrokardiogrammen (EKGs), ohne weitere Risikofaktoren für ein LQTS, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. • Ergänzend zu Ausschlusskriterium #9 wonach behandlungsbedürftige schwerwiegende Begleiterkrankungen oder Infektionskrankheiten zum Ausschluss führen, führen auch Infektionskrankheiten ohne Behandlungsbedarf, aber mit einem signifikanten Risiko für myelosuppressive Komplikationen infolge einer Chemotherapie, zum Ausschluss aus der Studie. • Die histologisch gesicherte vollständige Entfernung eines Karzinoms in situ wurde von Ausschlusskriterium #10 ausgenommen, wonach jegliche Malignität, die eine Behandlung erforderte, oder für die ein erneutes Auftreten innerhalb von 5 Jahren vor der Randomisierung nachweisbar war zum Ausschluss führte.. • Vorgaben für die Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 von Zyklus 1 und den folgenden Zyklen, wurden für Eribulinmesilat und Dacarbazin hinzugefügt. • Eine Verdünnung von Dacarbazin bis zu 500 ml und eine Infusionsrate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von bis zu 60 Minuten wurden in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien zugelassen. • Anleitungen für die zeitweise Unterbrechung der Studienbehandlung, Dosisreduktion oder Wiederaufnahme der Studienbehandlung in tabellarischer Form und mit benutzerfreundlichem Text sowie in Übereinstimmung mit der in der jeweiligen Fachinformation zu Halaven (Eribulinmesilat) und Dacarbazin wurden ergänzt. • Wenn über einen Zeitraum von mehr als 21 Tagen aufgrund von behandlungsbedingten Toxizitäten (Nebenwirkungen) keine Verabreichung der planmäßig angesetzten Studienmedikation erfolgen konnte, wurde dies als Kriterium für die Beendigung der Studienbehandlung für beide Behandlungsarme festgelegt. Darüber hinaus wurden weitere Kriterien für die Beendigung der Studienbehandlung für den jeweiligen Behandlungsarm aus Konsistenzgründen ergänzt. • Änderung dahingehend, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden mussten (und nicht innerhalb eines Werktages). Änderung 2 (08. August 2012): • Patienten in Behandlungsarm A (Eribulin) mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls von Grad 3 oder 4, mussten die Studienmedikation dauerhaft absetzen.
4	Probanden / Patienten	Patienten ≥ 18 Jahre mit histologisch gesicherter Diagnose eines inoperablen fortgeschrittenen Liposarkoms oder Leiomyosarkoms
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Histologisch gesicherte Diagnose eines fortgeschrittenen (lokal rezidivierten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten) Liposarkoms (einschließlich dedifferenziertem, myxoidem, rundzelligem oder pleomorphem Sarkom) oder Leiomyosarkoms • Keine kurative Behandlung mittels

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Operation oder Strahlentherapie möglich • Vorbehandlung mit mindestens zwei Standardregimen systemischer Therapie für fortgeschrittenes Weichteilsarkom, wovon eines ein Anthrazyklin (sofern nicht kontraindiziert) enthalten haben musste • Radiologischer Nachweis der Krankheitsprogression mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -Kriterien (RECIST Version 1.1) während oder nach der letzten Antikrebsbehandlung, innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Vorliegen einer messbaren Erkrankung anhand folgender Kriterien: – Mindestens eine Läsion von ≥ 1,0 cm im Langachsendurchmesser bei Nicht-Lymphknoten oder ≥ 1,5 cm im Kurzachsendurchmesser bei Lymphknoten, welche gemäß RECIST 1.1 mit Computertomographie (CT) / Magnetresonanztomographie (MRI) oder Panorama- und Close-up Farbfotografie zur wiederholten Messung geeignet waren. Falls nur eine Target-Läsion vorhanden und diese eine Nicht-Lymphknotenläsion war, musste sie einen Langachsendurchmesser ≥ 1,5 cm aufweisen. – Läsionen nach Strahlentherapie mussten einen radiologischen Nachweis einer Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 zeigen, um als Target-Läsion eingestuft zu werden. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0, 1 oder 2**.** • Adäquate Nierenfunktion, definiert als nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnete Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. • Adäquate Knochenmarkfunktion, definiert als: – Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500/mm^3 oder 1,5 x 10^9/l – Thrombozytenzahl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 100.000/mm^3 oder ≥ 100 x 10^9/l – Hämoglobin (Hb) ≥ 10 g/dl zu Baseline (Bluttransfusionen, Wachstumsfaktoren und Hämatine sind zur Korrektur von Hb-Werten < 10 g/dL in der Prä-Randomisierungsphase erlaubt). • Adäquate Leberfunktion, definiert als: – Bilirubinwert kleiner gleich des 1,5-fachen des oberen Normwertes (Upper Limit of the Normal, ULN) (ausgenommen indirekte Hyperbilirubinämie bei Morbus Gilbert) – Alkalische Phosphatase (ALP), Alanin Aminotransferase (ALT) und Aspartat Aminotransferase (AST) kleiner gleich des 3-fachen ULN. Bei Gesamt-ALP größer als des 3-fachen ULN, musste das Leber-ALP-Isoenzym kleiner gleich des 3-fachen ULN sein. • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten zustimmen für den Zeitraum zwischen der letzten Menstruationsblutung vor Randomisierung bis 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zwei adäquate Methoden zur Kontrazeption anzuwenden (ausgenommen sterilisierte oder sexuell völlig abstinent lebende Frauen). Patientinnen in der Postmenopause mussten seit mindestens 12 Monaten amenorrhoisch sein. • Männliche Patienten und ihre weibliche Partnerin im gebärfähigen Alter mussten zustimmen, über einen Zeitraum zwischen der letzten Menstruationsblutung vor Randomisierung bis 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zwei adäquate Methoden zur Kontrazeption anwenden. • Freiwillige schriftliche Einwilligungserklärung sowie Bereitschaft und Fähigkeit, alle Anforderungen des Protokolls zu erfüllen. • Männer und Frauen im Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Erhalt jeglicher Antikrebsbehandlung vor Randomisierung einschließlich Operation oder intratumoraler Therapie, Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie, biologischer Therapie (einschließlich humanisierter Antikörper), Immuntherapie und gezielter Krebstherapie innerhalb von 21 Tagen oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum länger war). • Patienten, die sich von akuter Toxizität aus vorangegangener Antikrebstherapie nicht bis zu einem Grad ≤ 1 gemäß den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) erholt haben. Ausgenommen waren periphere Neuropathie wie unten beschrieben und Alopezie. • Vorherige Behandlung mit Dacarbazin oder seinem Analogon Temozolomid oder Eribulin. • Eine größere Operation innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung. • Vorbestehende periphere Neuropathie > CTCAE Grad 2. • Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigungen, festgelegt als: – Herzinsuffizienz größer als New York Heart Association (NYHA) Klasse II – Instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie – Schwerwiegende und potenziell lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen. • Hohe Wahrscheinlichkeit eines LQTS oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls von ≥ 501 msec in mindestens zwei separaten EKGs, nach erfolgter Behebung jedweder Elektrolytstörungen. • Patienten mit bekannten Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) • Behandlungsbedürftige schwerwiegende Begleiterkrankungen oder In-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fektionskrankheiten oder Infektionskrankheiten ohne Behandlungsbedarf, aber mit einem signifikanten Risiko für myelosuppressive Komplikationen infolge einer Chemotherapie. • Jede Malignität, die eine Behandlung erforderte, oder für die ein erneutes Auftreten innerhalb von 5 Jahren vor der Randomisierung nachweisbar war (ausgenommen Weichteilsarkom, anderer Hautkrebs als Melanom oder histologisch gesicherte vollständige Entfernung eines Karzinoms in situ*)*. • Patientinnen durften weder schwanger – dokumentierter negativer Schwangerschaftstest zu Screening und Baseline – noch stillend sein. • Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Eribulin oder Dacarbazin oder den sonstigen Bestandteilen dieser Medikamente. • Jeder medizinische oder andere Zustand, der nach Meinung der Untersucher die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 110 Studienzentren weltweit durchgeführt. Sponsor der Studie war Eisai.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarm A (Eribulin):</u> 1,4 mg/m² Eribulinmesilat (entspricht 1,23 mg/m² Eribulin) als i.v. Infusion innerhalb von 2 bis 5 Minuten an Tag 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus <u>Behandlungsarm B (Dacarbazin):</u> 850 mg/m² oder 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² Dacarbazin (ausgewählt durch den medizinischen Studienleiter oder seinen Bevollmächtigten) als i.v. Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten (oder bis zu 60 Minuten je nach institutionellen Richtlinien) am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielgröße:</u> • Gesamtüberleben (OS), definiert durch die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielgrößen: • Progressionfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines Progresses oder dem Zeitpunkt des Todes (je nachdem, was zuerst eintritt) • PFS in Woche 12 (PFS_{12wks}) definiert als Anteil der Patienten, die in Woche 12 noch am Leben und progressionsfrei war • Klinische Benefitrate (Clinical Benefit Rate, CBR) definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in der Studie von CR (Complete Response, vollständiges Tumoransprechen), PR (Partial Response, teilweises Tumoransprechen) oder Stabilisierung der Erkrankung (durable Stable Disease, dSD) von mindestens 11 Wochen • Pharmakokinetik von Eribulin bei Patienten mit Weichteilsarkom • Sicherheitsendpunkte: - Unerwünschte Ereignisse (UE) nach CTCAE Version 4.0 - Schwerwiegende UE (SUE) - Hämatologie und klinische Chemie - Urinanalyse - Vitalparameter - EKG - Körperliche Untersuchung Explorative Endpunkte: • Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR): Anteil der Patienten mit vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR) • Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR): Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR, PR oder SD • Stabilisierung der Erkrankung (durable Stable Disease, dSD), definiert als Anteil von Patienten, die eine SD von ≥ 11 Wochen hatten • Lebensqualität (Quality of life, QoL) erhoben mittels QLQ-C30 und EQ-5D • Pharmakodynamik (PK) und Pharmakokinetik (PD)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielgrößen nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Grundlage für die Fallzahlbestimmung beruhte auf einer Schätzung der Anzahl an Ereignissen, die notwendig waren, um einen Behandlungsunterschied hinsichtlich des OS nachzuweisen. Das mediane OS im Behandlungsarm B (Dacarbazin) wurde auf 6 Monate geschätzt und eine Verlängerung des OS um 2,5 Monate als klinisch relevant erachtet, wodurch sich für Behandlungsarm A (Eribulin) ein medianes OS von 8,5 Monaten mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,706 ergab. Es wurde ein zweiseitiges Gesamt α von 0,05 und eine Power von 90 % festgelegt. Auf Grundlage der getroffenen Annahmen wurde die erforderliche Anzahl von Ereignissen auf 353 Todesfälle geschätzt. Unter Annahme einer Einschlussrate von 20 Patienten pro Monat, ergab sich für die Beobachtung der erforderlichen Anzahl an Ereignissen entsprechend eine Anzahl von 450 randomisierten Patienten. Bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 stellt dies ein Minimum von 225 Patienten pro Behandlungsarm dar.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde von einem unabhängigen Statistikerteam durchgeführt, nachdem 70 % der Ereignisse eingetreten waren. Die Dauer des Erreichens von insgesamt 247 Todesfällen bei den zu diesem Zeitpunkt rekrutierten 452 Patienten betrug 31 Monate. Die Studienmedikation wurde dauerhaft abgesetzt, falls eines der Kriterien erfüllt wurde: • Patienten waren nicht in der Lage, eine geplante Dosis der Behandlung für länger als 21 Tage zur behandlungsbezogenen Toxizität zu bewältigen, oder • Entwicklung einer nicht tolerierbaren Toxizität, die durch den medizinischen Studienleiter und / oder den Patienten festgestellt wurde, oder • Im Behandlungsarm A (Eribulin): Aufgrund der behandlungsbezogenen Toxizität war eine dauerhafte Dosisreduktion notwendig, während eine Dosis von 0,7 mg/m² Eribulinmesilat verabreicht wurde • Im Behandlungsarm A (Eribulin): Patienten mit einer Verlängerung des QTc-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Intervalls von Grad 3 oder 4 • Im Behandlungsarm B (Dacarbazin): Patienten hatten eine Lebervenenverschlusserkrankung Um den Gesamt α -Fehler von 0,05 zu erhalten, wurde gemäß der Lan-DeMets Umsetzung der α spending Funktion von O'Brien-Fleming eine Abbruchgrenze für die Auswertung des primären Endpunkts generiert. Daraus resultiert ein nominales Signifikanzniveau für die Zwischenanalyse von 0,0148 und von 0,0455 für die primäre Analyse. Das Studienteam hatte keinen Zugang zu den aggregierten Wirksamkeitsdaten. Die Zwischenanalyse wurde von einem unabhängigen statistischen Reporting Team durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IV/WRS (interactive voice/web response system, interaktives Sprach / Web-basiertes Dialogsystem) durchgeführt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach folgenden Faktoren stratifiziert und danach im Verhältnis 1:1 entweder für die Behandlung mit Eribulin oder Dacarbazin randomisiert: • Tumor-Histologie (Liposarkom oder Leiomyosarkom) • geografische Region (Region1: USA und Kanada; Region 2: Westeuropa, Australien und Israel; Region 3: Osteuropa, Lateinamerika und Asien) Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS (2; > 2 vorherige Regime).
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 Zuteilungssequenz erfolgte anschließend durch ein zentrales unabhängiges IV/WRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie umschließt drei Phasen: Prärandomisierungsphase (Screening- und Baseline-Periode), Randomisierungsphase und Verlängerungsphase. Patienten, die die Baseline Periode abgeschlossen und alle Einschlusskriterien / kein Ausschlusskriterium erfüllt hatten, wurden entweder für die Behandlung mit Eribulin oder Dacarbazin randomisiert (Randomisie-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		rungsphase). Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft.
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 handelt sich um eine Open-Label Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: • Das Full Analysis Set (FAS) (Intent-to-treat (ITT) Analysis Set) umfasste alle randomisierten Patienten. • Das Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set) Set umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit stattgefunden hatte. • Das Per Protocol Set (PPS) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhielten und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwiesen. Analyse des primären Endpunkts (FAS): Der Vergleich von Patienten im Behandlungsarm A (Eribulin) oder Behandlungsarm B (Dacarbazin) hinsichtlich des OS wurde anhand eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank Tests zum nominalen Signifikanzniveau 0,0455, welches für die Zwischenanalyse adjustiert wurde, durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren Histologie, geografische Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS. Diese primäre Analyse wurde nach Erreichen der vordefinierten Anzahl von Ereignissen (ca. 353 Sterbefälle) durchgeführt. Das mediane OS und die kumulierte Wahrscheinlichkeit des OS zu den ausgewählten Zeitpunkten wurden in jedem Behandlungsarm mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Die Greenwood Formel wurde für die Berechnung des Standardfehlers des Kaplan-Meier Schät-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zers, welcher für die Kalkulation der beiden Grenzen des KIs herangezogen wurde, angewendet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach Kaplan Meier für jeden Behandlungsarm im Zeitverlauf grafisch dargestellt. Der Behandlungseffekt auf das OS wurde zu präspezifizierten Zeitpunkten anhand eines Cox-proportionalen-Hazard-Modells geschätzt. Das Modell enthielt das Merkmal „Behandlungsarm“ als Kovariate und wurde nach Tumor-Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene WTS stratifiziert. Daraus resultierte die geschätzte HR von Eribulin versus Dacarbazin mit dem zweiseitigen 95 %-KI. Analysen der sekundären Endpunkte: Der Unterschied bezüglich des PFS zwischen Eribulin und Dacarbazin wurde anhand eines Log-Rank Tests zum Signifikanzniveau 0,05 ausgewertet und nach Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert. Die HR, welche anhand eines stratifizierten Cox-proportionalen-Hazard-Modells geschätzt wurde, wurde mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Das mediane PFS und die kumulative Wahrscheinlichkeit des PFS in Monat 3 und 6 wurden in jedem Behandlungsarm mit dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) ebenfalls dargestellt. Der Unterschied des PFS_{12wks} und der CBR zwischen Eribulin und Dacarbazin wurde anhand des CMH Chi-Quadrat Tests zum Signifikanzniveau 0,05 ausgewertet und nach Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert. Das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI des geschätzten Unterschieds bezüglich des PFS_{12wks} sowie gleichartige KIs der CBR im Behandlungsarm wurden berechnet. Der globale α -Fehler von 0,05 für die Analyse der sekundären Endpunkte wurde anhand der Fixed Sequence Prozedur kontrolliert. Der Endpunkt PFS wurde zum Signifikanzniveau 0,05 getestet und wenn das Testergebnis signifikant war, wurde der Endpunkt PFS_{12wks} weiter zum Niveau 0,05 getestet. Wenn der Test von PFS nicht signifikant war, wurden die Ergebnisse der Analyse von PFS_{12wks} und CBR nur deskriptiv dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysen der explorativen Endpunkte: Der Behandlungsunterschied bezüglich der ORR, DCR und dSD wurden anhand des CMH Chi-Quadrat Tests zum Signifikanzniveau 0,05 ausgewertet und nach Histologie, geografischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert. Das dazugehörige zweiseitige 95 %-KI des geschätzten Unterschieds bezüglich des PFS_{12wks} sowie gleichartige KIs der Rate im Behandlungsarm wurden berechnet. Die QoL Skalen wurden basierend auf die QLQ-C30 und EQ-5D Fragebögen zusammengefasst und zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen. Analysen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik wurden durchgeführt. Analyse der Sicherheitsendpunkte (Sicherheitsanalyseset): Die sicherheitsrelevanten Daten wurden in jedem Behandlungsarm separat anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst (z. B. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, das erste und dritte Quartil für kontinuierlichen Variablen; n (%) für kategoriale Variablen).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt OS wurden anhand von Alter, Geschlecht, Ethnie, Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS, geografische Region, Tumor-Histologie, Baseline ECOG Performance Status, vorheriger Krebstherapie und AJCC Sarkom Grading bei der Diagnose durchgeführt. Forest- und Kaplan-Meier Plots wurden für jede Subgruppenkategorie dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-11 im Anschluss an diese 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	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=452 • Eribulin: n=228 • Dacarbazin: n=224 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=450 • Eribulin: n=227 • Dacarbazin: n=223 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des primären Zielkriteriums OS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N=452 • Eribulin: n=228 • Dacarbazin: n=224
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Eribulin: • Unerwünschte Ereignisse: n=14 (6,1 %) • Patientenwunsch: n=5 (2,2 %) • Lost to Follow-up: n=0 • Widerruf der Zustimmung: n=2 (0,9 %) • Schwangerschaft: n=0 • Entscheidung des Sponsors: n=0 • Klinischer Progress: n=24 (10,5 %) • Andere Gründe: n=8 (3,5 %) Dacarbazin: • Unerwünschte Ereignisse: n=10 (4,5 %) • Patientenwunsch: n=10 (4,5 %) • Lost to Follow-up: n=0 • Widerruf der Zustimmung: n=4 (1,8 %) • Schwangerschaft: n=0 • Entscheidung des Sponsors: n=0 • Klinischer Progress: n=27 (12,1 %) • Andere Gründe: n=6 (2,7 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 10. März 2011 bis 02. Januar 2015 Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt eines Patienten an. Die Nachbeobachtung zum Langzeitüberleben wurde etwa alle 12 Wochen bei allen Patienten durchgeführt, es sei denn, die freiwillige Einwilligung zur Studienteilnahme wurde zurückgezogen. Patienten, welche die Therapie abbrachen, wurden entsprechend dem vorherrschenden lokalen Versorgungsstandard behandelt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

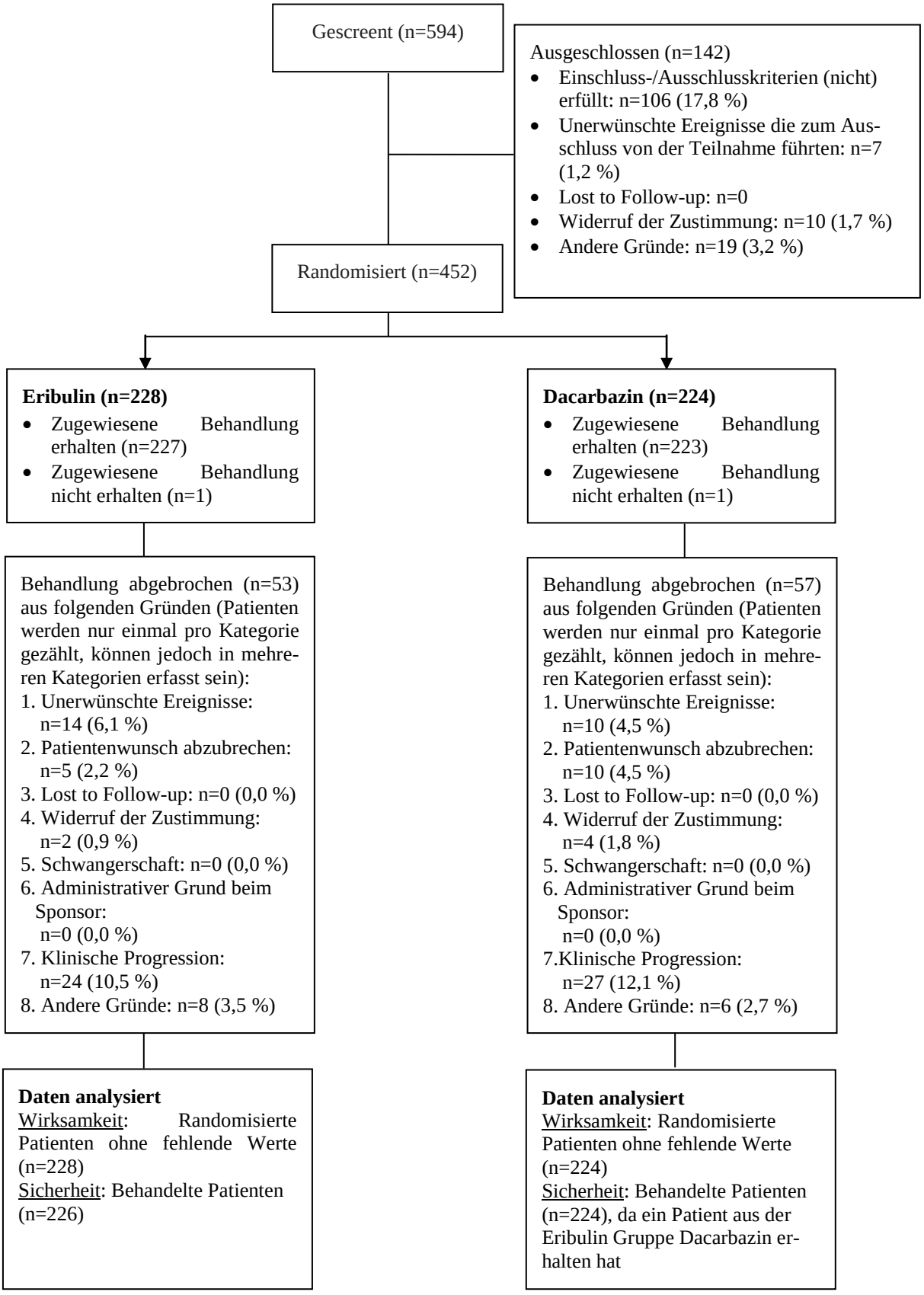


Abbildung 4-11: Flow-Chart der Patienten in der Studie 309

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ET743-SAR-3007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trabectedin gegenüber Dacarbazin in Patienten mit metastasiertem Lipo- oder Leiomyosarkom nach Versagen der konventionellen Chemotherapie. Primäres Studienziel ist die Auswertung der Überlegenheit von Trabectedin gegenüber Dacarbazin für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem (dedifferenziertem, myxoidem bzw. rundzelligem oder pleomorphem) Lipo- oder Leiomyosarkom und einer Vorbehandlung (in beliebiger Reihenfolge) mit mindestens: a) einem Anthrazyklin und einem Ifosfamid-enthaltenden Regime oder, b) einem Anthrazyklin-enthaltenden Regime und einer zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie. Sekundäre Studienziele sind die Bewertung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS), der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), der objektiven Responserate (Objective Response Rate, ORR), des Schwergrads der Symptome und der Sicherheit in der Trabectedin- und Dacarbazingruppe. Hypothese: Das OS in der Trabectedingruppe wird im Vergleich zur Dacarbazingruppe verbessert bei Patienten mit fortgeschrittenem (dedifferenziertem, myxoidem bzw. rundzelligem oder pleomorphem) Lipo- oder Leiomyosarkom und einer Vorbehandlung (in beliebiger Reihenfolge) mit mindestens: a) einem Anthrazyklin und einem Ifosfamid-enthaltenden Regime oder, b) einem Anthrazyklin enthaltenden Regime und einer zusätzlichen Chemotherapie.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, Open Label, 2:1 (Trabectedin:Dacarbazin) randomisierte, zweiarmige, aktiv kontrollierte, parallele Multi-Zentren Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab vier Änderungen des Protokolls: Änderung 1 (09. Dezember 2010): • Das Einschlusskriterium Alter wurde von 18 Jahren auf 15 Jahre oder älter geändert. • Der nachfolgende Text wurde zur Klarstellung aus den Ausschlusskriterien gelöscht: „war mit ALLEN vorherigen Therapieregimen progredient“ („has progressed on ALL prior therapy“). • Klarstellung, dass Patienten, welche in die Dacarbazingruppe randomisiert wurden nach Krankheitsprogression nicht in die Trabectedingruppe wech-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		seln dürfen. • Klarstellung, dass mögliche Fälle von Sepsis gründlich untersucht werden. Der medizinische Studienleiter wird einen ergänzenden CRF Abschnitt ausfüllen und Patienten, welche das unerwünschte Ereignis Sepsis erleiden, zusätzliche unterstützende Unterlagen zur Verfügung stellen. Änderung 2 (24. Juni 2011): • Die Klarstellung hinsichtlich der Beurteilung des Krankheitsstatus unter Verwendung von Röntgentechniken wurde hinzugefügt um zu definieren, dass die radiologische Bildgebung auch Bilder der Brust (mit Lungenaufnahme), Abdomen und dem Becken beinhalten soll. • Klarstellung hinsichtlich der Beurteilung des Krankheitsstatus unter Verwendung von Röntgentechniken wurde hinzugefügt um zu definieren, dass die radiologische Bildgebung konsistent und termingerecht stattfinden soll. • Klarstellung, dass bei Patienten die keinen Zentralvenenkatheter oder einen zentralen Venenzugang haben, ein zentraler Venenkatheter während des 96-Stunden-Zeitraums, welcher zwischen Randomisierung und der ersten Dosis von Trabectedin zulässig ist, gelegt werden kann. • Ein Dosisfenster von + zwei Tagen wurde hinzugefügt, so dass jeder Behandlungszyklus mindestens 21 Tage auseinander liegt. • Ein Zeitfenster von ± zwei Tagen zur Erhebung der Blutproben für die hämatologischen und chemischen Auswertungen an Tag 8 und Tag 15 eines Behandlungszyklus wurde eingeführt. • Die Dacarbazin Infusionszeit wurde von 20 auf 20 bis120 Minuten geändert. • Das Einschlusskriterium #2 wurde in Bezug auf zulässige Subtypen von metastasierenden Liposarkomen auf dedifferenzierte, myxoide rundzellige oder pleomorphe Sarkome spezifiziert. • Das Ausschlusskriterium #5 wurde genauer definiert: Patienten mit einer bekannten erheblichen chronischen Lebererkrankung, wie Zirrhose oder aktive Hepatitis müssen ausgeschlossen werden (Patienten welche positiv auf Hepatitis B Oberflächenantigen oder Hepatitis C Antikörper getestet wurden, sind für die Studie zulässig, sofern sie keine aktive Erkrankung haben, die einer antiviralen Therapie bedarf). • Klarstellung, dass Patienten die die Studienmedikation vor dem Eintreten einer Erkrankungsprogression absetzen, auch weiterhin bezüglich des Krankheitsstatus untersucht werden, bis eine Krankheitsprogression eintritt oder bis zum Beginn einer Folgetherapie und, falls möglich, dass eine Folgetherapie erst nach einer dokumentierten Erkrankungsprogression begonnen werden soll.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Klarstellung, dass ein Echokardiogramm verwendet werden darf wenn ein MUGA-Scan (Multi Gated Acquisition Scan) nicht möglich ist. • Klarstellung des Zeitpunkts verschiedener Präran-domisierungs-Aktivitäten: die informierte Einwilligung muss innerhalb der 30 Tage vor Randomisierung eingeholt werden. • Klarstellung des Zeitpunkts verschiedener Präran-domisierungs-Aktivitäten: die Screening-Untersuchung muss innerhalb der 14 Tage vor Randomisierung abgeschlossen sein. • Klarstellung des Zeitpunkts verschiedener Präran-domisierungs-Aktivitäten: während der Screening-Phase müssen Röntgenuntersuchungen, MUGA-Scans und EKGs innerhalb der 30 Tage vor der Randomisierung durchgeführt werden. • Klarstellung der Dosierungsanleitung bei Patienten mit Leberlaborwertanomalien: Patienten, die alle der folgenden Leberanomalien innerhalb eines Zyklus aufzeigen, sollen die Behandlung beenden: Bilirubin größer oder gleich des zweifachen ULN, Transaminasen (ALT oder AST) größer oder gleich des dreifachen des ULN, und Alkalische Phosphatase (ALP) größer oder gleich des zweifachen des ULN, es sei denn es gibt Hinweise auf einen Nutzen (z.B Tumorschrumpfung, Stabilisierung der Erkrankung) und der Patient erholt sich innerhalb von drei Wochen. • Das Verbot über die Nutzung von koloniestimulierenden Faktoren während des ersten Zyklus wurde aufgehoben und überarbeitet um klarzustellen, dass koloniestimulierende Faktoren gemäß den institutionellen oder ASCO Leitlinien von 1999 verwendet werden dürfen. • Klarstellung, dass falls der Wert für die ALP größer des 2,5-fachen ULN beträgt, der ALP Leber Anteil oder die 5´ Nukleotidase gemessen werden sollen. • Die Liste der Materialien, welche den Prüfern zur Verfügung gestellt werden sollen, wurde aktualisiert. Die Liste enthält jetzt: e-CRFs, Prüfpräparat-Heftmappen für das Prüfzentrum, PRO-Fragebögen, Laborbedarf um Proben zu verarbeiten, welche in das zentrale Labor geschickt werden einschließlich Studienhandbuch, pharmakogenomische Beispielsammlung, Versandanweisungen und das Handbuch sowie die Codes für das IVRS (interaktives sprachbasiertes Dialogsystem). • Der genaue Zeitraum für die Dateneingabe wurde entfernt. • Klarstellung, dass Dacarbazin lichtempfindlich ist und dass dies in Bezug auf den Umgang mit Dacarbazin berücksichtigt werden muss.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung 3 (12. Januar 2012): • Das Einschlusskriterium #1 wurde, von 15 Jahre oder älter zu 15 Jahre oder älter zum Zeitpunkt des Screenings geändert. • Einschlusskriterium #3 wurde von „Behandelt mit Anthrazyklin und Ifosfamid entweder als Kombinationstherapie oder als sequenzielle Therapien“ geändert zu „ Behandelt mit (in beliebiger Reihenfolge) mindestens: a) einem Anthrazyklin und einem Ifosfamid-enthaltenden Regime oder, b) einem Anthrazyklin-enthaltenden Regime und einer zusätzlichen Chemotherapie. • Der Text wurde überarbeitet um zu dokumentieren, dass bei Patienten, für die eine pathologische Probe (z. B. FFPE Tumorblock (Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Tumorgewebe) oder ungefärbter Objektträger) nicht verfügbar ist, eine Biopsie während des Screenings durchgeführt werden kann, um eine Probe zu erlangen. • Das Einschlusskriterium #3 wurde überarbeitet, dabei wurde der Text bezüglich der annehmbareren ALP-Grenzen revidiert zu „ALP kleiner oder gleich des-2,5 fachen des ULN: Falls der Wert für die ALP größer des 2,5-fachen des ULN, dann muss der ALP Leber Anteil erhoben oder die 5´ Nukleotidase gemessen werden und ≤ ULN". • Der Text zur Empfängnisverhütung für Patientinnen wurde revidiert zu „Patientinnen müssen postmenopausal sein (keine spontane Menstruation in den letzten zwei Jahren), chirurgisch sterilisiert sein (hatten eine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, Ligatur der Eileiter oder sind sonst der Schwangerschaft nicht fähig), abstinent sein (im Ermessens des medizinischen Studienleiters) oder falls sie sexuell aktiv sind, müssen sie eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung verwenden (z. B. verschreibungspflichtiges hormonelles Kontrazeptivum, Verwendung eines Intrauterinpessars, Doppelte-Barriere- Methode [z. B. Condome und Portiokappe (Diaphragma oder zervikale/gewölbte Kappe)] mit Spermizid- Schaum, -Gel, -Film oder -Zäpfchen) bevor sie in die Studie eingeschlossen werden, zudem müssen die Patientinnen bereit sein, während der Studie und bis 3 Monate nach der Studie fortlaufend die gleiche Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden“. • Patienten Einwilligung/Zustimmung wurde in die Screening-Prozeduren aufgenommen. Das Einschlusskriterium #12 wurde entsprechend überarbeitet. Studienspezifische Überlegungen und das Einwilligungsverfahren wurden überarbeitet, um bei Patienten des Alters 15 Jahre bis zur Volljährig-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		keit im jeweiligen Zuständigkeitsbereich einen gesetzlich anerkannten Vertreter einzubeziehen. • Ein Text wurde eingefügt um klarzustellen, dass, falls die Entscheidung getroffen wird, einen Debulkingeingriff während der Studienbehandlung durchzuführen, der medizinische Studienleiter am Studienzentrum den Fall vor der Operation mit dem klinischen Monitor besprechen soll. Danach müssen 4 spezifische Kriterien erfüllt sein, damit der Patient nach der Operation die Behandlung mit der Studienmedikation fortsetzen darf. Diese Kriterien wurden in das Studienprotokoll aufgenommen. • Der nachfolgende Text wurde hinzugefügt: „Falls ein Patient 20 mg Dexamethason nicht verträgt, soll der klinische Monitor kontaktiert werden.“ • Der Text bezüglich der Fortsetzung der Dosierung wurde überarbeitet. Ein Text in Bezug auf anämische Patienten, Patienten mit abnormen Werten beim Leberfunktionstest und Patienten, die einen Vorteil durch die Studienmedikation hatten, wurde hinzugefügt bzw. überarbeitet. Spezifische Bedingungen für den Abbruch der Behandlung, das Fortsetzen der Behandlung oder die Modifizierung der Behandlung wurden hinzugefügt. • Ein Text bezüglich der Dosisreduktionen bei Patienten mit abnormen Werten beim Leberfunktionstest wurde eingefügt. Tabelle 5 wurde entsprechend angepasst. • Die Definition von progressionsfreiem Überleben (PFS) wurde geändert von „Die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der radiologisch bestätigten Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was zuerst eintritt“ zu „Die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was zuerst eintritt“. • Der nachfolgende Text wurde hinzugefügt: „Dacarbazin ist ein zytotoxisches Anti-Krebs Arzneimittel und Vorsicht im Umgang mit diesem ist angezeigt“. • Die MDASI-Formular Version des Jahres 1999 wurde ersetzt durch die Version des Jahres 2000. • Klarstellung (zeitlich Kennzeichnung), dass unerwünschte Ereignisse (UE) und begleitende Medikamente alle sechs Wochen für 36 Wochen erfasst werden; danach alle neun Wochen bis zur Krankheitsprogression. Der Fußnote „d“ wurde ein Text hinzugefügt, in welchem darauf hingewiesen wird, dass die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) beim Screening berechnet werden kann, um Arzneimittel-Ampullen zu bestellen. Screening für die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung 4 (11. November 2014): • Diese Änderung wurde durchgeführt um dem Protokoll eine optionale Verlängerungsphase (optional extension phase, OEP) hinzuzufügen und den Patienten, welche in die Dacarbazingruppe randomisiert wurden die Option zu bieten, Zugang zu Trabectedin zu bekommen • Im Studienprotokoll wurde auf die OEP hingewiesen und es wurden dem Protokoll Details zur statistischen Datenerhebung während dieser Phase, sowie neue Kriterien für das Studienende hinzugefügt bzw. in allen relevanten Teilen klargestellt. • Eine Aussage bezüglich des Verbots des Cross-Overs zur Trabectedingruppe wurde entfernt. • Die Dokumentation für das Einschlusskriterium #2 und #3 müssen nicht vom Sponsor geprüft werden. • Die Erfassung von Proben, wie beschrieben in Einschlusskriterium #5, ist nicht mehr zutreffend. • Die Dokumentation von Einschlusskriterium #8 und #9 wird vom Sponsor überprüft, bevor der Einschluss in die OEP erfolgen kann. • Das Ausschlusskriterium #1 ist nicht mehr zutreffend. • Das Ausschlusskriterium #9 in Bezug auf Dacarbazin ist nicht mehr zutreffend. • Ausschlusskriterium #2 wurde modifiziert um klarzustellen, dass Patienten, die innerhalb von 3 Wochen vor Einschluss in die Studie eine systemische Antikrebsbehandlung erhalten haben, nicht zulässig sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • 15 Jahre oder älter zum Zeitpunkt des Screening. • Histologisch gesicherte Diagnose eines inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms (dedifferenziert, myxoid rundzellig oder pleomorph) oder Leiomyosarkoms. Patienen müssen einen Pathologiebericht vorlegen, der die Diagnose von Liposarkom oder Leiomyosarkom bestätigt und der vom Sponsor geprüft wurde, bevor die Randomisierung durchgeführt werden darf. • Vorbehandlung in beliebiger Reihenfolge mit mindestens: o Einem Anthrazyklin und einem Ifosfamid-enthaltenden Regime oder, o Einem Anthrazyklin-enthaltenden Regime und einem zusätzlichen Chemotherapieregime Die chemotherapeutischen Vorbehandlungen müssen vom Sponsor geprüft werden, bevor die Randomisierung durchgeführt werden darf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorliegen einer messbaren Erkrankung zur Baseline in Übereinstimmung mit RECIST Version 1.1. • Vorliegen von pathologischen Proben (z. B. Tumorblöcke oder ungefärbte Objektträger) für mögliche zentralisierte pathologische Begutachtungen und Biomarker-Untersuchungen. • ECOG PS von 0 oder 1. • Adäquate Erholung von vorangegangenen Therapien; alle Nebenwirkungen (ausgenommen Alopezie) haben sich zu Grad 1 oder niedriger verbessert, entsprechend der National Cancer Institute – Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0. • Adäquate Organfunktion definiert als: o Hämoglobin ≥ 9 g/dL o Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1.500/µL o Thrombozytenzahl ≥ 100.000/µL o Serum-Keratin kleiner gleich des 1,5-fachen des ULN o Creatin-Phosphokinase (CPK) kleiner oder gleich des 2,5-fachen des ULN • Adäquate Leberfunktion definiert als: o Gesamtbilirubin kleiner oder gleich des ULN. Falls Gesamtbilirubin > ULN, indirekte Messung des Bilirubins zur Überprüfung auf das Gilbert-Syndrom (wenn die direkte Messung des Bilirubins innerhalb des Normbereichs liegt, ist der Patient teinahmenberechtigt) o ALP kleiner oder gleich des 2,5-fachen des ULN. Falls ALP größer des 2,5-fachen des ULN, muss der ALP Leber Anteil erhoben oder die 5´ Nukleotidase gemessen werden und ≤ ULN sein o AST and ALT kleiner oder gleich des 2,5-fachen des ULN • Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum β-HCG) zum Zeitpunkt des Screenings (trifft auf gebärfähige, sexuell aktive Frauen zu). • Patientinnen müssen postmenopausal sein (keine spontane Menstruation in den letzten zwei Jahren), chirurgisch sterilisiert sein (hatten eine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie, Ligatur der Eileiter oder sind sonst der Schwangerschaft nicht fähig), abstinent sein (im Ermessens des Untersuchers) oder falls sie sexuell aktiv sind, müssen sie eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung verwenden (z. B. verschreibungspflichtiges hormonelles Kontrazeptivum, Verwendung eines Intrauterinpessars, Doppelte-Barriere-Methode [z. B. Kondome und Portiokappe (Diaphragma oder zervikale/gewölbte Kappe)] mit Spermizid- Schaum, -Gel, -Film oder -Zäpfchen) bevor sie in die Studie ein-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geschlossen werden, zudem müssen die Patientinnen bereit sein, während der Studie und bis 3 Monate nach der Studie fortlaufend die gleiche Methode der Empfängnisverhütung zu verwenden“. • Männliche Patienten mussten zustimmen, eine adäquate Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden, welche vom Prüfer als geeignet erachtet wurde (z. B. Vasektomie, Doppelte-Barriere-Methode, oder die Verwendung eines effektiven Empfängnisverhütungsmittels durch die Partnerin) und für mindestens fünf Monate nach dem Absetzen der Therapie keinen Samen zu spenden. • Unterschreiben (entweder selbst oder durch den gesetzlichen Vertreter) einer informierten Einwilligungserklärung, welche bestätigt, dass sie den Zweck der Studie und die benötigten Studieninterventionen verstehen und bereit sind, an der Studie teilzunehmen. Die Einwilligung ist auch bei Patienten ab 15 Jahren bis zur Volljährigkeit im jeweiligen Zuständigkeitsbereich der Studie notwendig, welche fähig sind den Inhalt und Zweck der Studie zu verstehen. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Vorrangegangene Trabectedin- oder Dacarbazin-Exposition • Erhalt der letzten Dosis einer systemischen zytotoxischen Therapie, Strahlentherapie oder Therapie mit einer beliebigen Prüfsubstanz vor weniger als drei Wochen. • Andere Malignität innerhalb der letzten drei Jahre. Ausgenommen sind basales oder nicht-metastasiertes Plattenepithelkarzinom der Haut, Zervixkarzinom in situ oder ein Zervixkarzinom des Stadiums I gemäß Fédération Internationale de Gynécologie et d'ObstétriqueInternationaler Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO). • Patienten mit bekannten ZNS-Metastasen. • Patienten mit einer bekannten erheblichen chronischen Lebererkrankung, wie Zirrhose oder aktive Hepatitis (Patienten welche positiv auf Hepatitis B Oberflächenantigen oder Hepatitis C Antikörper getestet wurden, sind für die Studie zulässig, sofern sie keine aktive Erkrankung haben, die einer antiviralen Therapie bedarf). • Patienten mit einer Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Aufnahme in die Studie, Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA) Stadiums II oder höher, unkontrollierter Angina pectoris, schwerwiegende unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, klinisch signifikanter Pe-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		rikarditis, oder Beleg durch das EKG über akute Ischämie oder eine aktive Auffälligkeit in dem Erregungsleitungssystems des Herzens. • Unkontrollierte zwischenzeitlich auftretende Erkrankung einschließlich, aber nicht nur beschränkt auf, unzureichend eingestellte Hypertonie oder Diabetes, bestehende aktive Infektion, oder psychiatrische Krankheit bzw. soziale Situation, welche die Compliance des Patienten bezüglich der Studieninterventionen beeinträchtigen könnten. • Patienten, die nicht bereit sind, sich einen Zentralvenenkatheter legen zu lassen, oder für die ein Zentralvenenkatheter nicht in Frage kommt. • Bekannte Allergie, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Trabectedin, Dacarbazin, Dexamethason oder deren Hilfsstoffen. • Schwangerschaft oder Stillen. • Jeder Zustand, der nach Meinung des medizinischen Studienleiters das Wohlbefinden des Patienten oder die Studie kompromittieren könnte, oder den Patienten daran hindern könnte, den Anforderungen der Studie gerecht zu werden und diese auszuführen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 85 Studienzentren in vier Ländern durchgeführt. Sponsor der Studie ist Janssen Research & Development, LLC.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarm Trabectedin:</u> 1,5 mg/m² Trabectedin als 24-Stunden Infusion über einen Zentralvenenkatheter an Tag 1 (in einem Zeitfenster von +2 Tagen) eines jeden 21-Tage-Behandlungszyklus. <u>Behandlungsarm Dacarbazin:</u> 1 g/m^2 Dacarbazin als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 20 bis 120 Minuten an Tag 1 (in einem Zeitfenster von +2 Tagen) eines jeden 21-Tage-Behandlungszyklus.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielgröße:</u> • Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. <u>Sekundäre Zielgrößen:</u> • Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur erstmaligen dokumentierten Erkrankungsprogression basierend auf RECIST 1.1 oder dem Zeitpunkt des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat). • Dauer bis Progression (Time to Progression), definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Erkrankungsprogression. • Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ORR) definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von vollständigem Tumoransprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Tumoransprechen (Partial Response, PR). • Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DR) bei Patienten mit dem Erreichen des besten Gesamtansprechens von CR oder PR. DR ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation des Ansprechens bis zur Erkrankungsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund Erkrankungsprogression. <u>Supportive Zielgrößen:</u> • Patientenberichtete Outcomes (Patient Reported Outcomes, PRO) mittels der M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI) Scores. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Klinische Chemie • Multi Gated Acquisition Scan (MUGA) • Vitalparameter • EKG • Körperliche Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielgrößen nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass die Hazardraten der beiden Behandlungsgruppen einem Cox-Proportional-Hazard Model für OS folgen. Ein Test, der den Unterschied zwischen einem medianen OS von 10 Monaten in der Dacarbazingruppe und einem medianen OS von 13.5 Monaten in der Trabectedingruppe (HR=0,74) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 mit einer Power von 80 % erfasst, benötigt 376 Ereignisse. Unter Annahme einer Einschlussrate von 25 Patienten pro Monat über 23 Monate, ergab sich für die Beobachtung der erforderlichen Anzahl an Ereignissen entsprechend eine Anzahl von ca. 570 randomisierten Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse für den Endpunkt OS wurde durchgeführt als 50 % (189 Todesfälle) der Ereignisse eingetreten waren. Um den α-Fehler zu erhalten, wurde gemäß der LanDeMets Umsetzung der α spending Funktion von O'Brien-Fleming eine Abbruchgrenze für die Auswertung des primären Endpunkts generiert. Daraus resultiert ein nominales Signifikanzniveau von 0,003 und von 0,05 jeweils für die Zwischen- und die finale Analysen. Die Studie sollte frühzeitig abgebrochen werden, wenn die Daten stark für die Behandlung mit Trabectedin sprechen im Gegensatz zu Dacarbazin, in Bezug auf den primären Endpunkt OS.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach folgenden Faktoren stratifiziert und danach im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Trabectedin oder Dacarbazin randomisiert: • Vorangegangene Chemotherapie (1 versus 2 oder mehr) • ECOG PS (0 versus 1) • L-sarcoma Subtyp (Liposarkom versus Leiomyosarkom)
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 Zuteilungssequenz erfolgte durch ein zentrales unabhängiges IVRS. Die Zuteilung der Patienten in eine Behandlungsgruppe erfolgte Anhand der Permut-Block-Randomisierungs-Methode mit vorangegangener Chemotherapie (1 versus 2), ECOG PS (0 versus 1) und L-sarcoma Subtyp (Liposarkom versus Leiomyosarkom) als drei randomisierende und stratifizierende Faktoren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie umschließt vier Phasen: Prärandomisierungsphase (Screening- und Baseline-Periode), Randomisierungsphase, Verlängerungsphase und optionale Verlängerungsphase. Patienten, die die Baseline-Periode abgeschlossen und alle Einschlusskriterien/kein Ausschlusskriterium erfüllt hatten, wurden entweder für die Behandlung mit Trabectedin oder Dacarbazin randomisiert (Randomisierungsphase).
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?	Da es sich um eine Open-Label Studie handelt, waren weder Untersucher noch Patienten hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine Open-Label Studie handelt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Der Vergleich von Patienten in der Trabectedingruppe oder Dacarbazingruppe hinsichtlich des OS wurde anhand eines nicht stratifizierten Log-Rank Tests durchgeführt. Das mediane OS und die Verteilung des OS wurden in jedem Behandlungsarm mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Die Schätzung des HR und das dazugehörige 95 %-KI wird ebenso dargestellt. Die Analyse umfasste alle randomisierten Patienten (ITT-Population). <u>Analysen der sekundären Endpunkte:</u> Die statistischen Methoden des OS werden für den Endpunkt PFS und TTP ebenso verwendet. Um den Vergleich der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ORR zwischen den beiden Behandlungsgruppen darzustellen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Die Ansprechrate und das dazugehörige 95 %-KI wird für jede Behandlungsgruppe angegeben. Für den Endpunkt DR wird die deskriptive Statistik angewendet. Es werden hierzu keine statistischen Tests durchgeführt. Die Analyse umfasste alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die primäre Analyse wurden anhand von ECOG PS (0 versus 1) vorangegangener Chemotherapie (1 versus 2), L-sarcoma Untergruppen (Liposarkom versus Leiomyosarkom), Ethnie, Geschlecht, Alter und anderer geeigneter Subgruppen dargestellt.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-12 im Anschluss an diese 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	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=518 • Trabectedin: n=345 • Dacarbazin: n=173 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=495 • Trabectedin: n=340 • Dacarbazin: n=155 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums OS berücksichtigt wurden: N=518 • Trabectedin: n=345 • Dacarbazin: n=173
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Trabectedin: • Erkrankungsprogression: n=186 (53,9 %) • Unerwünschte Ereignisse: n=34 (9,9 %) • Widerruf der Zustimmung: n=11 (3,2 %) • Tod: n=9 (2,6 %) • Andere Gründe: n=4 (1,2 %) Dacarbazin: • Erkrankungsprogression: n=106 (61,3 %) • Unerwünschte Ereignisse: n=11 (6,4 %) • Widerruf der Zustimmung: n=11 (6,4 %) • Tod: n=1 (0,6 %) • Andere Gründe: n=3 (2,3 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Juni 2011 bis ca. April 2016 (Erhebung der primären Studiendaten im Januar 2015). Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende. Dabei wurde der Überlebensstatus, sowie die nachfolgende Anti-Krebs-Therapie erhoben. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachbeobachtung findet alle 60 Tage für die ersten beiden Jahre statt und dann anschließend nur noch alle 90 Tage. Der Überlebensstatus soll bis zu ca. 376 Todesereignissen beobachtet werden. Danach findet der klinische Cut-Off statt. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation vor Krankheitsprogression abbrechen (z. B. aufgrund von inakzeptablen Toxizitäten), sollen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Beginn der Folgetherapie weiterhin Untersuchungen des Krankheitsstatus durchlaufen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie befindet sich zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung in der Nachbeobachtungsphase. Das voraussichtliche geplante Studienende ist im April 2016. Die Erhebung der primären Studiendaten konnte wie geplant im Januar 2015 erfolgen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

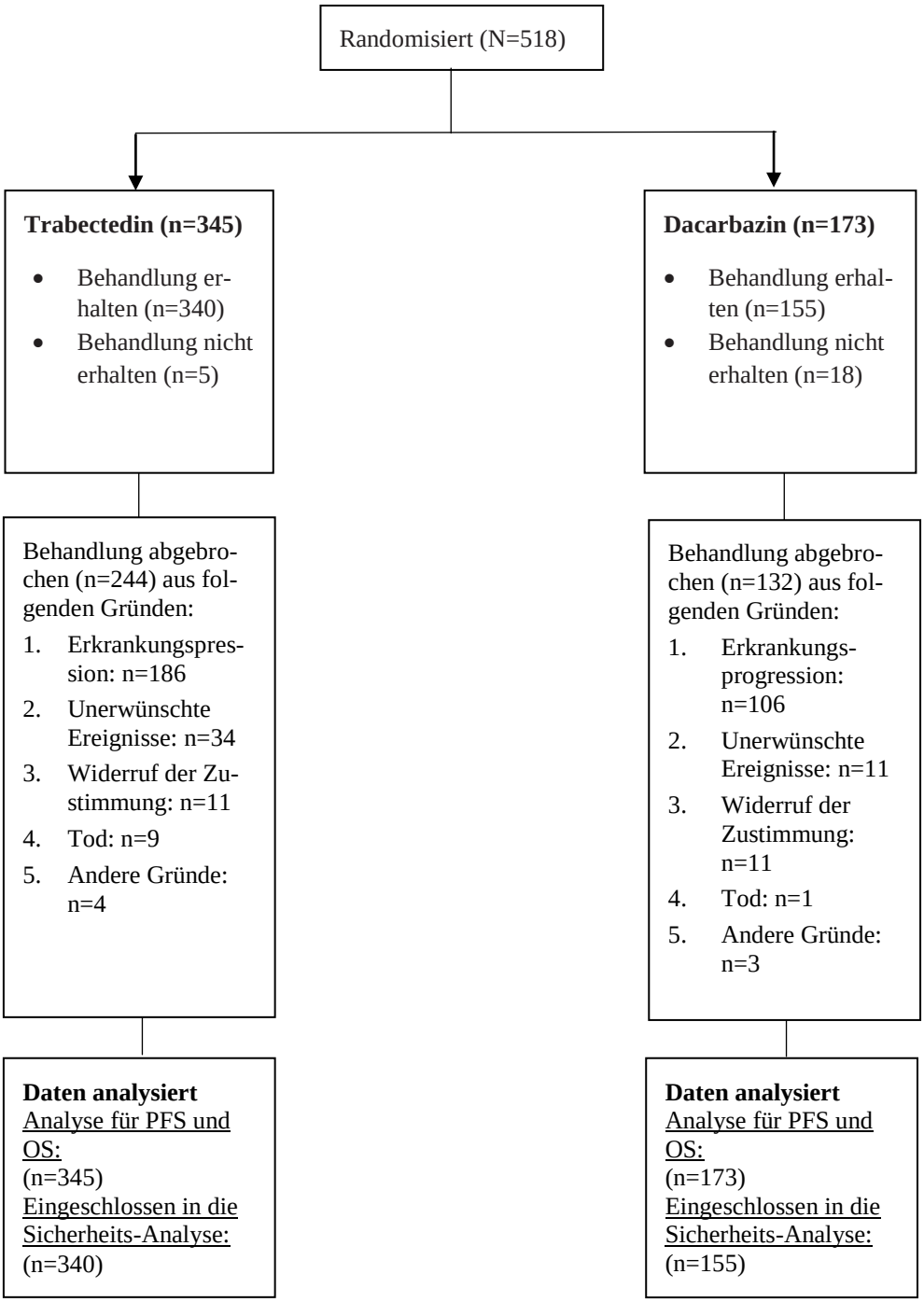


Abbildung 4-12: Flow-Chart der Patienten in der Studie ET743-SAR-3007

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 309

Studie 309

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Data on File: Clinical Study Report, E7389-G000-309 (Eisai 2015)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein zentrales unabhängiges interaktives Sprach / Web-basiertes Dialogsystem (IV/WRS) durchgeführt. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker zur Verfügung gestellt und überprüft.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 309 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Die formale Qualität der Studie 309 im Sinne der EbM ist als sehr gut anzusehen, da der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das OS ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein herausragendes Therapieziel. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studien nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das „Full Analysis Set“ (auch als „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ bezeichnet) berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts OS durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patient/in noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Cross-over war nicht erlaubt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das „Full Analysis Set“ (auch als „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ bezeichnet) berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts PFS durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patient/in noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Cross-over war nicht erlaubt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Für die Morbidität zeigt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote für die Fragebögen von unter 95 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Morbidität.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Morbidität zeigt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote für die Fragebögen von unter 95 %.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote für die Fragebögen von unter 95 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Rücklaufquote für die Fragebögen von unter 95 %.

Endpunkt: Verträglichkeit - Gesamtzahl UE - Patienten mit Liposarkom (direkter Vergleich zu Dacarbazin)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug weniger als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Gesamtzahl der UE enthält auch Surrogatkomponenten (z.B. Laborwertänderungen mit CTCAE Grad 1 oder 2), die nicht per se als patientenrelevant gelten können.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Gesamtzahl der UE wird als hoch eingestuft, da darin Surrogatkomponenten enthalten sind, die nicht per se als patientenrelevant gelten können.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 - Patienten mit Liposarkom (direkter Vergleich zu Dacarbazin)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug weniger als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 enthält den Surrogatparameter Neutropenie (ohne febrile Neutropenie), der nicht per se als patientenrelevant gelten kann.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial von UE Grad 3+4 wird als hoch eingestuft, da darin der Surrogatparameter Neutropenie eingeschlossen ist.

Endpunkt: Verträglichkeit - Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 - Patienten mit Liposarkom (direkter Vergleich zu Dacarbazin)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug weniger als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die UE Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 wird als Surrogatparameter angesehen, da er eine Laborwertänderung darstellt. Das symptomatische und für den Patienten relevante UE febrile Neutropenie ist dabei im UE Neutropenie nicht enthalten.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial von Neutropenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 wird als hoch eingestuft, da es sich um einen Surrogatparameter handelt, der explizit die Symptomatik febrile Neutropenie ausschließt. Diese wird als separates UE erfaßt und im Dossier dargestellt.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 ohne Neutropenie aber inklusive febriler Neutropenie, schwerwiegende UE, UE die zum Studienabbruch führten, Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (febrile Neutropenie, periphere Neuropathie, Alopezie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie) - Patienten mit Liposarkom (direkter Vergleich zu Dacarbazin)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug weniger als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der Verträglichkeit bezüglich aller UE Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patientin noch durch den Arzt zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patientinnen aufgenommen wurden, die der in der Fachinformation beschriebenen Population entsprachen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Endpunkt: Verträglichkeit - Einzel-UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (Anämie, Fatigue, Leukopenie, Übelkeit, Neutropenie, Thrombozytopenie, Erbrechen) - Gesamte Studienpopulation (adjustierter indirekter Vergleich zu Trabectedin)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug weniger als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die gesamte Studienpopulation der Studie 309 enthält Patienten der zulassungskonformen Population der Patienten mit Liposarkom (ca. 34% der gesamten Studienpopulation). Daher ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da die zulassungskonforme Population der Patienten mit Liposarkom weniger als 80% der gesamten Studienpopulation ausmachen, wird das Verzerrungspotenzial für alle Einzel-UE als hoch eingestuft.

Tabelle 4-138 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ET743-SAR-3007

Studie: ET743-SAR-3007

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial (Demetri 2015b)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Dem Studienprotokoll zufolge würde die Studie aufgrund einer Randomisierungssequenz eine reine zufällige Gruppenzuteilung erfolgt sein. Die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch in der Publikation.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sind zwar im Studienprotokoll beschrieben, es fehlen jedoch ausreichende Informationen in der Publikation.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die zertifizierten Untersucher waren der Behandlung gegenüber nicht verblindet. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass für die Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS das ITT-Prinzip eingehalten wurde, für die Sicherheitsendpunkte jedoch nicht. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie ET743-SAR-3007 aufgrund fehlender Informationen als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das „Full Analysis Set“ (auch als „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ bezeichnet) berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial wegen der Einstufung auf Studienebene auch auf Endpunkteebene als hoch eingeschätzt. Auf Endpunktebene zeigten sich keine weiteren Aspekte.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das „Full Analysis Set“ (auch als „Intent-to-treat [ITT] Analysis Set“ bezeichnet) berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial wegen der Einstufung auf Studienebene auch auf Endpunkteebene als hoch eingeschätzt. Auf Endpunktebene zeigten sich keine weiteren Aspekte.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage des Sicherheitsanalysesets (Safety Analysis Set). In diesem wurden 495 der 518 randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets betrug mehr als 5 %. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte zur Verträglichkeit.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für Studie ET743-SAR-3007 lag auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Ein weiterer Aspekt, der sich auf Endpunktebene zeigt, ist der Nichtberücksichtigungsanteil des Sicherheitsanalysesets (>5 %). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunkteebene als hoch eingeschätzt.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden. → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*

- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

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

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können *z. B.*

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

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

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert er-

hoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

z. B.

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
Begründung für die Einstufung: