

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaratumab (LartruvoTM)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4A

Kombination mit Doxorubicin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 - allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	47
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT.....	60
4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT.....	61
4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT.....	66
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse - RCT.....	71
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT.....	80

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	85
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	85
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	85
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	86
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	86
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	88
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	89
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	89
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	90
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	92
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	92
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	93
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	94
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	94
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	94
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	100
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	100
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	100
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	100
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	100
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	101
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	102
4.7	Referenzliste.....	103
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		106
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		111
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		113
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		114
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		120
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Selektionskriterien für die Studienausswahl.....	12
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Studienausswahl.....	23
Tabelle 4-4: Übersicht der Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	61
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	66
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE).....	71
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72

Tabelle 4-23: Übersicht über Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-24: Übersicht über UE \geq CTCAE Grad 3, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatient auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	88
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	90
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	96
Tabelle 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	100
Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie I5B-IE-JGDG nach CONSORT	120
Tabelle 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie I5B-IE-JGDG	129

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)	64
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population).....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Controlled Term
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trial Registry
d. h.	Das heißt
dL	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Performance Status, bzw. funktioneller Status des Patienten, erhoben nach Methode der Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EM	Embase
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FT	Freitext
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
Halbs.	Halbsatz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie

Abkürzung	Bedeutung
IMDC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Independent Review
IRR	Infusionsbedingte Reaktion(en) (Infusion-Related Reactions)
ITT	Auswertung gemäß randomisierter Gruppenzuordnung (Intention to Treat)
i. v.	Intravenös
IVRS	Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LMS	Leiomyosarkom
LPV	Last Patient Visit
m ²	Quadratmeter
ME	Medline
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mL	Mililiter
mind.	Mindestens
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht anwendbar
n.b.	Nicht bestimmbar
n.e.	Nicht erreicht
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PDGFR α	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (Platelet Derived Growth Factor Receptor α)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
µL	Mikroliter
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Olaratumab beim Weichgewebesarkom gilt durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission im November 2016 erteilt wurde [1], gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als **belegt**.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung durch Strahlentherapie oder Operation nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden, soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaratumab im Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis des randomisierten Phase-II-Teils einer klinischen Phase-Ib/II-Studie (Studie I5B-IE-JGDG) unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität und Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse) anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Alle 15 Patienten im vorgeschalteten, nicht randomisierten Phase-Ib-Teil der Studie erhielten die Kombination Olaratumab+Doxorubicin. Diese Patienten wurden nicht in den randomisierten Phase-II-Teil der Studie eingeschlossen [2]. Der Phase-Ib-Teil wird aus diesen Gründen nicht im Dossier dargestellt.

Wird im Dossier auf diese Studie eingegangen, wird jeweils ausschließlich auf den randomisierten Phase-II-Teil Bezug genommen, der für die Nutzenbewertung herangezogen und im Folgenden beschrieben wird.

Folgende, patientenrelevante Endpunkte werden im Dossier berichtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3
- Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führte
- Gesamtrate UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation
- UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie wurden keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Daher wird auf diesen Endpunkt im Folgenden nicht mehr näher eingegangen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden jedoch im Rahmen der bereits vollständig rekrutierten Phase-III-Studie I5B-MC-JGDJ (Announce) erfasst, zu der jedoch noch keine Ergebnisse vorliegen [3].

Datenquellen

Bei der Erstellung eines Nutzendossiers für ein Orphan Drug muss gemäß Verfahrensordnung keine Studienrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Zur Unterstützung der Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin jedoch sowohl eine bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt, um weitere Evidenz, die für die Bewertung herangezogen werden kann, identifizieren zu können.

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren auch interne Informationssysteme und Datenbanken von Lilly Deutschland GmbH. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden die folgenden Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Übersicht der Selektionskriterien für die Studienausswahl

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung durch Strahlentherapie oder Operation nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Fachinformation [1]
2 Intervention	Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3 Vergleichstherapie	Doxorubicin	Vergleichstherapie abweichend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt ; Doxorubicin ist die Vergleichstherapie der zulassungsrelevanten Studie
4 Endpunkte^a	Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzen dimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	gem. § 5 Absatz 3 VerfO
6 Studiedauer	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiedauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7 Publikationstyp ^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
a: Operationalisierung siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-18 und Tabelle 4-21 b: Studien deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden			

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der eingeschlossenen Phase-Ib/II-Studie I5B-IE-JGDG erfolgte in zwei Schritten. Zuerst erfolgte die Bewertung der eingeschlossenen Studie auf Studien- und nachfolgend auf Endpunktebene. Angaben zu Verzerrungsaspekten wurden mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA in Abschnitt 4.2.4 beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden zur Bewertung herangezogen. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie wird als *niedrig* bewertet.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienpatienten, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienpatienten, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll.

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der erhobenen und in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (*Mortalität, Morbidität und Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5). Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer einzigen randomisierten klinischen Studie erfolgt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Als Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden, wird die randomisierte, zweiarmige Phase-Ib/II-Studie I5B-IE-JGDG herangezogen.

In den Phase-II-Teil der Studie I5B-IE-JGDG wurden insgesamt 133 Patienten eingeschlossen. Die 66 Patienten des Interventions-Arms erhielten pro Zyklus jeweils am ersten und achten Tag eines 21-Tage-Zyklus 15 mg/kg Olaratumab (i. v.) und am ersten Zyklustag zusätzlich 75 mg/m² Doxorubicin (i. v.). Zudem durfte nach Ermessen des Prüfarztes ab dem fünften Therapiezyklus eine Behandlung mit Dexrazoxan erfolgen. Patienten, die nach Abschluss des achten Zyklus einer Kombination von Olaratumab+Doxorubicin keine Krankheitsprogression zeigten, erhielten im weiteren Verlauf am ersten und achten Tag eines 21-Tage-Zyklus bis zum Eintritt einer Progression, einer inakzeptablen Toxizität oder anderer Gründe, die zu einem Behandlungsabbruch führten, eine Monotherapie mit Olaratumab (15 mg/kg Olaratumab (i. v.)). Die 67 Patienten des Kontroll-Arms erhielten am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus 75 mg/m² Doxorubicin. Auch hier durfte nach Ermessen des Prüfarztes ab dem fünften Therapiezyklus eine Behandlung mit Dexrazoxan erfolgen (Abschnitt 4.3.1.2.1). Zudem konnten Patienten des Kontroll-Arms, die die Doxorubicin-Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression abgebrochen hatten oder nach Abschluss der Doxorubicin-Behandlung progredient wurden, nachfolgend eine Monotherapie mit 15 mg/kg Olaratumab (i. v.) am ersten und am achten Tag eines 21-Tage-Zyklus erhalten. Die Monotherapie mit Olaratumab konnte bis zur darauffolgenden Krankheitsprogression, bis zu einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einem Behandlungsabbruch aus einem anderen Grund, fortgeführt werden.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet waren, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

Der primäre Endpunkt der eingeschlossenen Studie war das durch den Prüfarzt bewertete, Progressionsfreie Überleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Progression wurde sowohl durch den Prüfarzt, als auch durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IMDC) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt [2].

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse). Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG als niedrig eingeschätzt. In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Überlebensdauer in Monaten erreicht. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das mediane Überleben mit 26,5 Monaten um 11,8 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit einem medianen Überleben von 14,7 Monaten. Das Hazard Ratio (HR) lag bei 0,46 ([95%-KI]: 0,30; 0,71; p=0,0003) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Eine derart deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens wurde bislang in keiner anderen Erstlinien-Therapiestudie bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen erreicht [4]. Dies unterstreicht die hohe Relevanz der Studienergebnisse für dieses Therapiegebiet.

Morbidität

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG als niedrig (Independent Review) bzw. hoch (Prüfarzt bewertete Progression) eingeschätzt. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das progressionsfreie Überleben mit 6,6 Monaten um 2,5 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit 4,1 Monaten. Das HR lag bei 0,67 ([95%-KI]: 0,44; 1,02; p=0,0615), womit die Studie den im Studienprotokoll a priori definierten zweiseitigen Signifikanzwert von p=0,2 erfüllt und einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle zeigt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der UE ist grundsätzlich die mehr als doppelt so lange Behandlungsdauer und Exposition im Interventions-Arm zu berücksichtigen, wodurch in diesem eine höhere Anzahl von UE zu erwarten ist. Es zeigten sich hinsichtlich der UE jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die aufgrund der deutlich unterschiedlichen Therapiedauern aussagekräftigeren Zeiten bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, abgesehen vom UE mit dem Ereignis Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation. Nur im Kontroll-Arm wurde das Ereignis Tod sowohl für die Behandlung mit Doxorubicin allein als auch während der Olaratumab-Monotherapiephase beobachtet. Vier Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Doxorubicin-Dosis auf.

Im Doxorubicin-Arm trat ein Todesfall auf, kurz nachdem der Patient die erste Gabe einer Olaratumab-Monotherapie erhalten hatte. Da diese Ereignisse nur bei Patienten des Kontroll-Arms auftraten, zeigte sich bezüglich der Risikodifferenz (RD) ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation zum Interventions-Arm (RR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 1,64]; RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14; -0,01]). Odds Ratio (OR) und Relatives Risiko (RR) wurden dabei auf Basis der Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der 2x2-Tafel) berechnet. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht. Da die RD einen signifikanten Vorteil zeigt, wurde der geringere Schaden als nicht quantifizierbar eingestuft.

Die bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten aufgetretenen, häufigsten UE \geq CTCAE-Grad 3 waren in beiden Therapie-Armen Neutropenie (54,7% vs. 33,8%), Anämie (12,5% vs. 9,2%), febrile Neutropenie (12,5% vs. 13,8%), Fatigue (9,4% vs. 3,1%), Muskelschmerz (7,8% vs. 1,5%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,8% vs. 10,8%) und Thrombozytopenie (10,9% vs. 7,7%). Für keines dieser UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

Für Neutropenie zeigte sich, dass dieses UE bei Studienpatienten des Interventions-Arms häufiger als bei Studienpatienten des Kontroll-Arms auftrat (Anteil: 54,7% vs. 33,8%). Für die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit im Median 2,6 Monaten vs. nicht erreicht (HR [95%-KI]: 1,69 [0,99;2,88]) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm. Trotz der numerisch höheren Inzidenz von Neutropenien (inklusive Grad 4) in der Interventionsgruppe, wurden keine Unterschiede in lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Sepsis und febrile Neutropenie in den beiden Studienarmen beobachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte Studie I5B-IE-JGDG	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Olaratumab+Doxorubicin vs. Doxorubicin)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>Hauptanalyse^a</u> : Median Monate: 26,5 vs. 14,7 HR [95%-KI]: 0,46 [0,30;0,71]; p=0,0003	erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	<u>Hauptanalyse^b</u> : Median Monate: 6,6 vs. 4,1 HR [95%-KI]: 0,67 [0,44;1,02]; p=0,0615 <u>IR Analyse:</u> Median Monate: 8,2 vs. 4,4 HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1208	beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse		
UE	Anteil Patienten: 98,4% vs. 98,5% Median, Monate ^c : 0,1 vs. 0,1 HR [95%-KI]: 1,12 [0,79;1,58]	kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	Anteil Patienten: 42,2% vs. 38,5% Median, Monate ^c : 8,6 vs. 6,1 HR [95%-KI]: 0,70 [0,39;1,24]	
UE Grad ≥ 3	Anteil Patienten: 79,7% vs. 69,2% Median, Monate ^c : 1,4 vs. 1,4 HR [95%-KI]: 1,10 [0,73;1,66]	
Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führt	Anteil Patienten: 12,5% vs. 18,5% Median, Monate ^c : n.e. vs. n.e. HR [95%-KI]: 0,56 [0,23;1,38]	
UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation	Anteil Patienten: 0,0% vs. 7,7% OR [95%-KI]: 0,09 [0,00;1,58] ^d RR [95%-KI]: 0,09 [0,01;1,64] ^d RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14;-0,01]	geringerer Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar
UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten		
Neutropenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	kein geringerer oder größerer Schaden
Anämie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Febrile Neutropenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Fatigue	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	

Endpunkte Studie 15B-IE-JGDG	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Olaratumab+Doxorubicin vs. Doxorubicin)	Ausmaß des Zusatznutzens
Muskelschmerzen	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Thrombozytopenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
<p>a: Die Daten der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse b: Das Ergebnis der IR-Analyse sowie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse c: Dargestellt sind die Time to Event Analysen mittels des Median in Monaten d: Haldane Korrektur (Addition von 0,5) wurde in allen Zellen der 2x2 Tafel vorgenommen, um das OR und RR im Fall von 0 Ereignissen berechnen zu können. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht. HR: Hazard Ratio; IR: Independent Review; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [2,5]</p>		

In der Gesamtheit betrachtet zeigt der auf Endpunktebene abgeleitete Zusatznutzen einen Zusatznutzen für die Behandlung von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, dessen Ausmaß als **erheblich** eingestuft werden kann (HR: 0,46, medianer Vorteil im Gesamtüberleben 11,8 Monate). Insbesondere die in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte, große und nachhaltige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und für das zugelassene Therapiegebiet gleichzeitig klinisch hochrelevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten, die Olaratumab+Doxorubicin erhielten, sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben gegenüber der Kontroll-Gruppe unterstützen diese Aussage.

In den UE zeigen sich auf der einen Seite keine Nachteile für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, auf der anderen Seite teils numerische Vorteile in den Endpunkten SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führten. Zudem ergibt sich für den Endpunkt UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation ein geringerer Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, welcher den deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben nochmal bestätigt.

Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils von fast einem Jahr sowie des hohen therapeutischen Bedarfs, stellt die Kombinationstherapie mit Olaratumab+Doxorubicin eine erhebliche Verbesserung der Behandlung beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom dar.

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.

Hintergrund

Olaratumab ist ein vollständig humaner, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1) Antikörper, der an den Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (Platelet Derived Growth Factor Receptor α , PDGFR α) bindet, welcher von Zellen mesenchymalen Ursprungs exprimiert wird und u. a. auf der Oberfläche von Tumorzellen und Zellen des Tumorstromas zu finden ist [1,6]. Die Signalwirkung, die von diesem Rezeptor ausgeht, spielt eine Rolle im Zellwachstum, bei der Chemotaxis und der mesenchymalen Stammzellendifferenzierung [7].

Die Aktivierung des PDGFR α -Rezeptors ist auch bei der Tumorentstehung mit der Tumorzell-Proliferation, Metastasierung und mit dem Wachstum von Stromazellen sowie mit deren Aktivierung verbunden. Olaratumab (LartruvoTM) bindet an den PDGFR α -Rezeptor und verhindert dadurch die Bindung der natürlichen Liganden PDGF-AA, -BB und -CC (siehe Modul 2). Infolgedessen wird die Homodimerisierung des PDGFR α -Rezeptors unterbunden, die Rezeptorexpression gehemmt, das Rezeptormolekül internalisiert und das Tumorstromawachstum gehemmt. Olaratumab zeigt Antitumoraktivität in vitro und in vivo bei ausgewählten Sarkom-Zell-Linien und unterbricht den PDGFR α -Signalweg bei in vivo Implantatmodellen [7-8]. Olaratumab interagiert nicht mit PDGFR β oder mit murinem PDGFR α (siehe Modul 2).

Das Weichgewebesarkom ist eine seltene Erkrankung mit weniger als drei Betroffenen auf 10.000 Einwohnern in der Europäischen Union. Die geschätzte jährliche Inzidenz beträgt in Europa circa (ca.) 4-5/100.000 Einwohner pro Jahr [9-10]. Trotz aller Fortschritte in der Therapie versterben immer noch die meisten Patienten innerhalb von 12-15 Monaten nach Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums an ihrem Weichgewebesarkom; einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von ca. 8% entsprechend [11-12]. Bei den Weichgewebesarkomen handelt es sich um eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs [9,13]. Weichgewebesarkome treten prinzipiell in jeder Region des Körpers auf, allerdings sind die unteren Extremitäten sowie der retro- und intraperitoneale Raum die am häufigsten betroffenen Bereiche [14-15] (siehe Modul 2).

Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugelassen, die für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

Dabei handelt es sich bei Olaratumab um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status‘ in der EU am 12.02.2015 (EU/3/15/1447)) [16] nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Erkrankungen. Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen der Zulassung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) erneut bestätigt [17].

Fragestellung

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Olaratumab beim Weichgewebesarkom gilt durch die Zulassung gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, die durch die Kommission im November 2016 erteilt wurde [1], als **belegt**. Gemäß Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 § 12 des 5. Kapitels der Verfo ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen: Wie groß ist bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu *Mortalität*, *Morbidität*, *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse) und *Lebensqualität* das Ausmaß des Zusatznutzens von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu einer Doxorubicin-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung durch Strahlentherapie oder Operation nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden? Dies soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden. Es wird an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen, dass in der Phase-II-Studie keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst wurden, diese jedoch in einer laufenden Phase-III-Studie ermittelt werden.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Olaratumab im Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis einer randomisierten, klinischen Phase-Ib/II-Studie (Studie I5B-IE-JGDG [2]). Die Patientenpopulation sowie Intervention von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin entspricht der Zulassung von Olaratumab. Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine explorative Studie, die geplant wurde, um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der Kombination von Olaratumab mit Doxorubicin an wenigen Patienten zu untersuchen. In Anschluss an diese Untersuchung der neuen Therapie erfolgte die Planung einer confirmatorischen Phase-III-Studie mit einer entsprechend höheren Anzahl an Patienten, mit welcher eine Zulassung angestrebt wurde. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens um fast ein Jahr, in der Phase-II-Studie I5B-IE-JGDG, bei hohem therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet, war für die Zulassung von Olaratumab durch die EU-Kommission maßgeblich. Der Phase-II-Teil der Studie I5B-IE-JGDG wird im Folgenden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Als Vergleichstherapie wird in der zugrunde liegenden Studie I5B-IE-JGDG eine Monotherapie mit Doxorubicin verwendet. Die Dosierung von Doxorubicin erfolgt entsprechend der deutschen Fachinformation von Doxorubicin [18].

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität und Sicherheit* erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.3.1.3.1).

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Für Olaratumab als Orphan Drug gilt entsprechend des Verfahrens der Nutzenbewertung, dass keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich belegten Zusatznutzens erfolgt und dass das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nutzendossiers sowie auf der Grundlage der Zulassungsunterlagen und der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet wird.

Patientenpopulation

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin geeignet sind: Olaratumab ist in Kombination mit Doxorubicin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugelassen, die für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin gemäß den Angaben der Fachinformation [1].

Vergleichstherapie

Für Olaratumab als Orphan Drug gilt entsprechend des Verfahrens der Nutzenbewertung, dass keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erfolgt. Als Vergleichstherapie wird daher für die Fragestellung aufgrund des Orphan Drug Status diejenige der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie – Doxorubicin – herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) herangezogen, da erst in der nachfolgenden Phase-III-Studie Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Studientyp/-dauer

Es werden zur Beantwortung der Fragestellung randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) verwendet, wobei hinsichtlich der Studiendauer keine Einschränkung vorgenommen wurde.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für die Studiaauswahl

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Studien- population	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung durch Strahlentherapie oder Operation nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Fachinformation [1]
2 Intervention	Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3 Vergleichs- therapie	Doxorubicin	Vergleichstherapie abweichend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt ; Doxorubicin ist die Vergleichstherapie der zulassungsrelevanten Studie
4 Endpunkte^a	Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 Verfo Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	gem. § 5 Absatz 3 Verfo
6 Studien- dauer	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet, da die individuelle Dauer der Studienteilnahme ereignisgesteuert ist
7 Publikations- typ^b	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

a: Operationalisierung siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-18 und Tabelle 4-21

b: Studien deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 05.10.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei für die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet [19]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), 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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 05.10.2016).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Studien, wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und gegebenenfalls (ggf.) unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Angaben zu Verzerrungsaspekten wurden mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden zur Bewertung herangezogen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Die Informationen der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-F beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienpatienten, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Folgende Baseline-Patientencharakteristika werden für die zugrundeliegende, randomisierte Studie I5B-IE-JGDG dargestellt (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12):

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- ECOG-PS
- Krankheitseigenschaften
- Vorherige antineoplastische Therapien
- Krankheitsgeschichte

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden mittels der im Studienbericht dargestellten Effektmaße berichtet. Time-to-Event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn diese berechenbar sind, werden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben. Da das HR in allen Fällen, wo es in mindestens einer Gruppe keine Ereignisse gibt, nicht sinnvoll interpretierbar ist, werden dort die nachfolgend beschriebenen Inzidenzeffektmaße zur Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Für dichotome Endpunkte werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das Odds Ratio (OR), das Risk Ratio (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet, wie z. B. das OR aus einer logistischen Regression. Andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen.

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden adjustierte Effektschätzer, wegen der höheren quantitativen Ergebnissicherheit (Präzision) gegenüber nicht adjustierten Effektschätzern bevorzugt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse folgender, patientenrelevanter Endpunkte werden im Dossier berichtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben

Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3
- Gesamtrate UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten
- Gesamtrate UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation
- UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten

Sonstige spezielle Ereignisse, wie z. B. infusionsbedingte Reaktionen, werden bei der Auswertung der Ereignisse nicht gesondert aufgeführt, da sie als in der Regel nicht schwerwiegende Ereignisse sowohl im Rahmen der UE als auch für den Fall schwerer Ereignisse im Rahmen der SUE und derjenigen mit CTCAE Grad ≥ 3 erfasst wurden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie wurden keine Lebensqualitätsdaten erhoben. Daher wird auf diesen Endpunkt im Folgenden nicht mehr näher eingegangen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden jedoch im Rahmen der bereits vollständig rekrutierten Phase-III-Studie I5B-MC-JGDJ (Announce) erfasst, zu der jedoch noch keine Ergebnisse vorliegen [3].

Mortalität (Gesamtüberleben)

Operationalisierung und Validität

In der Studie I5B-IE-JGDG ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom beträgt das mediane Gesamtüberleben zurzeit lediglich 12-15 Monate, wobei die durchschnittliche Gesamtüberlebensrate nach fünf Jahren nur bei etwa 8% liegt [11-12]. Zudem ist das Gesamtüberleben ein eindeutig objektiv bewertbares Ereignis. Folglich ist die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben gegeben.

Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes zur Mortalität

Per Definition ist das Gesamtüberleben ein patientenrelevanter Endpunkt [20]. Eine Verlängerung des Überlebens ist für den Patienten von direktem Nutzen und ist daher von unmittelbarer Patientenrelevanz und primäres Ziel der ärztlichen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom.

Morbidität (Progressionsfreies Überleben)

Operationalisierung und Validität

In der Studie I5B-IE-JGDG ist das Progressionsfreie Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Bei dem Endpunkt Progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der aus den Ereignissen „Krankheitsprogression“ und „Tod“ besteht.

Die Progression wurde durch den Prüfarzt nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) bestimmt [1]. Nachträglich erfolgte eine Bewertung der Tumorprogression durch einen unabhängigen Radiologen, um das Ergebnis der Primäranalyse zu überprüfen.

Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes zur Morbidität

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Das Ereignis „Tod“ der Nutzendimension Mortalität ist per se als patientenrelevant einzustufen [21]. Die Patientenrelevanz des Ereignisses „Krankheitsprogression“ ist indikationsspezifisch folgend darzulegen.

In onkologischen Studien wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben, neben dem Gesamtüberleben, sowohl von der EMA als auch von der FDA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet [22-23].

Die Progression eines Tumors ist aus Patienten- und Arztsicht als klare Verschlechterung des Gesundheitsstatus‘ zu sehen. Eine deutsche Studie von Herschbach et al. 2004 zu psychischen Problemen von Krebspatienten zeigte, dass die Krankheitsprogression die größte Angst von Krebspatienten darstellt [24]. Da im Falle einer Progression nur wenige lebensverlängernde Therapieoptionen zur Verfügung stehen [25-27], ist davon auszugehen, dass eine Progression des Weichgewebesarkoms einen nicht unerheblichen negativen Effekt auf die psychische Konstitution des Patienten aufweist. Therapieoptionen wie Doxorubicin oder Taxane sind aufgrund ihrer Toxizität im Einsatz zeitlich limitiert, während nur wenige Zweitlinien-Therapien verfügbar sind, die wiederum nur für einen Teil der Patienten geeignet sind. Darüber hinaus kann die progressionsbedingte Änderung der Therapie mit ggf. neu auftretenden Nebenwirkungen einen negativen Einfluss auf den Gesundheitsstatus des Patienten und damit Patientenrelevanz haben. Auch in der Therapie des Weichgewebesarkoms ist es daher erstrebenswert, den progressionsfreien Zeitraum in der Erstlinien-Therapie möglichst lange aufrecht zu erhalten.

Auf Basis der hier vorgelegten Gründe wird der Endpunkt Progressionsfreies Überleben als patientenrelevant betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Mittels der in interventionellen klinischen Studien obligaten Erhebung der UE können Rückschlüsse über den Gesundheitszustand des Patienten gezogen werden. Zudem lässt sich durch das Sicherheitsprofil der Nutzen einer Therapie zeigen. Die Bedeutung des Sicherheitsprofils ist bedingt durch die Schwere, Häufigkeit sowie Reversibilität der Symptome unerwünschter Ereignisse. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Ereignisse sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung [25-27].

Validierung

Die Endpunkte zu den UE werden nach internationalen Standards erfasst (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0) und zusammengefasst (MedDRA Version 17.1), so dass die Endpunkte als validiert angesehen werden können.

Endpunkte zu denen Ergebnisse berichtet werden

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3
- Gesamtrate UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten
- Gesamtrate UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation
- UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu UE

Ebenso wie das Gesamtüberleben sind UE per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Unerwünschte Ereignisse können nicht nur zu einer Veränderung der Therapie, sondern auch zum Abbruch der Studienteilnahme eines Patienten führen. Folglich beschreiben die Ergebnisse des Endpunktes die Lebensrealität des Patienten, so dass sie u. a. zum Nachweis eines Therapienutzens dienen.

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer einzigen klinischen Studie erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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.

In der eingeschlossenen Studie I5B-IE-JGDG wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Tabelle 4-4: Übersicht der Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Szenario	Primäranalyse	Weitere Analysen
Progressionsfreies Überleben		
<u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache	Auswertung durch den Prüfarzt	<ul style="list-style-type: none"> • Independent Review
<u>Methodik</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Dauer des PFS anhand von Kaplan-Meier-Kurven • Gruppenvergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test • Zusätzlich unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log-Rank-Test • HR Bestimmung anhand des Cox-Regression Modells
Gesamtüberleben		
<u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache	<u>Zensierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannt am Leben - Lost to follow-up während der Studie (unbekannt ob am Leben oder Tod) - Widerruf der Einverständniserklärung für follow-up 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zensierung zum Zeitpunkt einer neu beginnenden antineoplastischen-Behandlung 2) Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns von ausgewählten post-Studien antineoplastischen Therapie (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin+Docetaxel, Doxorubicin und Trabectedin)
<u>Methodik</u>		HR geschätzt durch Cox-Modell, zweiseitiger p-Wert basiert auf Log-Rank-Test
HR: Hazard Ratio; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: [2]		

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.

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da es sich bei Olaratumab um ein Orphan Drug handelt.

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

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

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

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

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.*

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
I5B-IE-JGDG	ja	ja	abgeschlossen ^a	<p>Kombinationstherapie: konnte bis zu 8 Zyklen gegeben werden, ohne Vorliegen einer Tumorprogression oder Abbruchkriterien, Weitertherapie mit einer Olaratumab-Monotherapie i. v. Tag 1 und 8 bis zur Progression, zum Tod oder zu einem anderen Abbruchkriterium</p> <p>Kontroll-Arm: bis zu 8 Zyklen Doxorubicin, bei dokumentierter Progression anschließend Möglichkeit einer Olaratumab-Monotherapie bis zur Progression</p>	<p>Olaratumab 15 mg/kg i. v. Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus, +Doxorubicin 75 mg/m² i. v. Tag 1 vs. Doxorubicin 75 mg/m² i. v. Tag 1</p>
I5B-MC-JGDJ ^b ANNOUNCE	ja	ja	laufend	<p>ereignisgesteuert Olaratumab+Doxorubicin: 75 mg/m² Doxorubicin i. v. an Tag 1 jedes 21-Tages-Zyklus, für 8 Zyklen; 20 mg/kg Olaratumab i. v. an Tag 1 und 8 von Zyklus 1 sowie 15 mg/kg Olaratumab an Tag 1 und 8 von Zyklus 2-8. Mit Zyklus 9 15 mg/kg Olaratumab i. v. an Tag 1 und 8 an jedem darauffolgenden 21-Tages-Zyklus bis Krankheitsprogression oder Abbruch jedweder Ursache</p> <p>Doxorubicin+Placebo: 75 mg/m² Doxorubicin i. v. an Tag 1 jedes 21-Tages-Zyklus für 8 Zyklen; Placebo (äquivalentes Volumen) i. v. an Tag 1 und 8 für 8 Zyklen. Beginnend mit Zyklus 9 Placebo (äquivalentes Volumen) an Tag 1 und 8 an jedem darauffolgenden 21-Tages-Zyklus bis Krankheitsprogression oder Abbruch jedweder Ursache</p>	<p>Olaratumab (20mg/kg i. v. an Tag 1 und 8 von Zyklus 1 sowie 15 mg/kg an Tag 1 und 8 von Zyklus 2-8. Mit Zyklus 9 15 mg/kg Olaratumab i. v. an Tag 1 und 8) +Doxorubicin (75 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 21-Tages-Zyklus für 8 Zyklen) vs. Doxorubicin (75 mg/m² i. v. an Tag 1 jedes 21-Tages-Zyklus für 8 Zyklen) +Placebo (äquivalentes Volumen an Tag 1 und 8 an jedem darauffolgenden 21-Tages-Zyklus)</p>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
I5B-MC-JGDL	nein	ja	laufend	<p>ereignisgesteuert Olaratumab+Gemcitabin+Docetaxel (Phase Ib/II): i. v. an Tag 1 und 8 für jeden Zyklus (1 Zyklus=21 Tage) mit Gemcitabin i. v. an Tag 1 und 8 sowie Docetaxel i. v. an Tag 8. Studienpatienten konnten die Behandlung erhalten, bis Kriterien zum Abbruch erfüllt sind</p> <p>Placebo+Gemcitabin+Docetaxel (Phase II): Placebo i. v. Tag 1 und 8 eines jeden Zyklus (1 Zyklus=21 Tage) mit Gemcitabin i. v. an Tag 1 und 8 sowie Docetaxel i. v. an Tag 8. Studienpatienten konnten die Behandlung erhalten, bis Kriterien zum Abbruch erfüllt sind</p>	<p>Olaratumab+Gemcitabin+Docetaxel (Dosisescalation), Olaratumab+Gemcitabin+Docetaxel vs. Placebo+Gemcitabin+Docetaxel</p>
<p>a: Gemäß Protokoll ist die Studie beendet (Study completion). Einzelne Patienten erhalten noch eine Olaratumab-Therapie [28] b: Die Zulassung basiert auf Phase-II-Studie, gemäß Auflage wird die Phase-III-Studie mit identischem Design durchgeführt und ist Voraussetzung für Conditional Approval. Quellen: [3,29-30]</p>					

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

Stand der Information: 05.10.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
I5B-MC-JGDJ ANNOUNCE	Laufend, noch keine Ergebnisse vorliegend
I5B-MC-JGDL	Laufend, noch keine Ergebnisse vorliegend, Olaratumab wird zudem in einer nicht zulassungskonformen Kombination geprüft

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

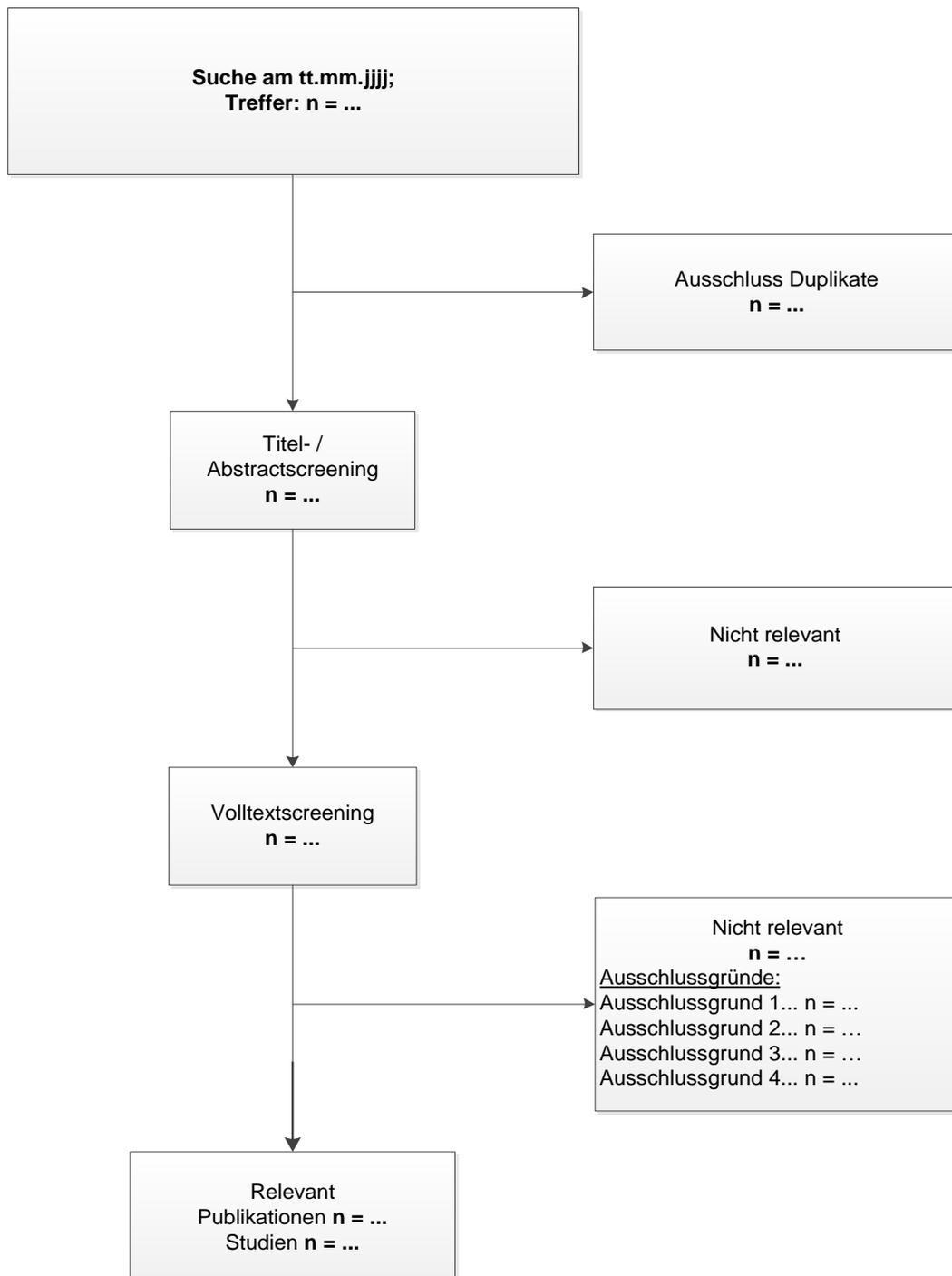


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

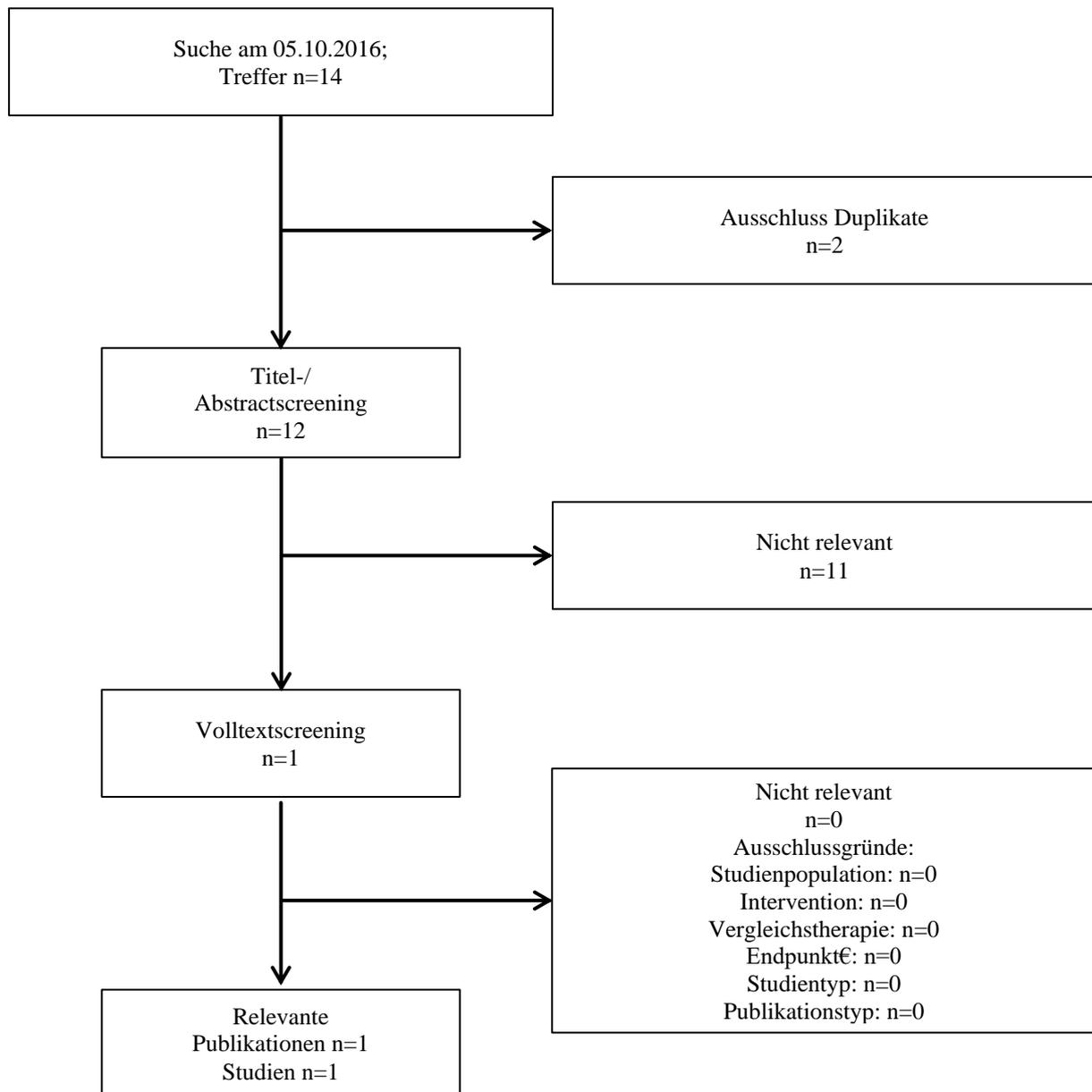


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 05.10.2016 statt und erzielte insgesamt 14 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=2) wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 12 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde eine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

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 4-5) 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 4-7: 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 Literaturrecherch e identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
I5B-IE-JGDG	clinicaltrials.gov NCT01185964 [29] ICTRP NCT01185964 [31]	ja	ja	abgeschlossen ^{b,c}
I5B-MC- JGDJ ANNOUNCE	clinicaltrials.gov NCT02451943 [3] ICTRP NCT02451943 [32] clinicalregister.eu 2015-000134-30 [33]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Last Patient Visit (LPV) ausstehend, finaler Studienbericht liegt vor.
c: Studie beendet (Study completion). Einzelne Patienten erhalten noch eine Olaratumab-Therapie [28].
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Stand der Information: 05.10.2016

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 4-8: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
I5B-IE-JGDG ^d	ja	ja	nein	ja [2]	clinicaltrials.gov NCT01185964 [29] ICTRP NCT01185964 [31]	ja [34]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Last Patient Visit (LPV) ausstehend, finaler Studienbericht liegt vor</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ^{a,b} <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
I5B-IE-JGDG	RCT, offen, parallel, multizentrisch, aktiv-kontrolliert, Phase-Ib/II-Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung durch Strahlentherapie oder Operation nicht geeignet sind	Olaratumab+Doxorubicin (n=66) Doxorubicin (n=67)	<u>Screening-Phase</u> max. 21 Tage zur Überprüfung der Patienteneignung <u>Behandlungsphase</u> max. 8 Behandlungszyklen à 21 Tage <u>Alle darauf folgenden Zyklen</u> Interventions-Arm: Bei Patienten ohne Tumorprogression; Kontroll-Arm: Bei Patienten mit dokumentierter Tumorprogression; à 21 Tage (Monotherapie Olaratumab) bis zur Krankheitsprogression, Tod, nicht akzeptabler Toxizität oder jeglichen anderen Gründen durch die ein Behandlungsabbruch eintritt.	<u>Ort</u> 16 Studienzentren in den USA 10/2010-05/2015 <u>Data-Cut-Off PFS</u> 15.08.2014 <u>Data-Cut-Off OS</u> 16.05.2015	<u>primärer Endpunkt</u> • Progressionsfreies Überleben <u>sekundäre Endpunkte</u> • Gesamtüberleben • Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ^{a,b} <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>30 Tage Follow-up-Phase</u> nach Gabe der letzten Studienmedikation für mindestens 30 Tage <u>Long-term Follow-up^c</u> Ereignisgesteuert		
a: Alle 15 Patienten im vorgeschalteten, nicht randomisierten Phase-Ib-Teil der Studie erhielten die Kombination Olaratumab+Doxorubicin. Diese Patienten wurden nicht in den randomisierten Phase-II-Teil der Studie eingeschlossen [2]. Der Phase-Ib-Teil wird aus diesen Gründen nicht im Dossier dargestellt. b: Studiendauer des Phase-II-Teils c: Ein Patient befindet sich in der Nachbeobachtung						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
I5B-IE-JGDG	<u>Zyklus 1-4</u> Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8, Zyklus von 21 Tagen) + Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m ² (Tag 1) <u>Zyklus 5-8</u> Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8, Zyklus von 21 Tagen) + Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m ² (Tag 1) ^a	<u>Zyklus 1-4</u> Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m ² (Tag 1) <u>Zyklus 5-8</u> Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m ² (Tag 1) ^a	Behandlung: Die Behandlung erfolgte in 3-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach Ermessen des behandelnden Arztes erforderlich erschien, konnten die Patienten während der Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung erhalten (z. B.: Dexrazoxan). Prämedikation vor Infusion, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika • Antihistaminika • Kortikosteroide
a: Während der Zyklen 5-8 konnten Studienpatienten Dexrazoxan nach Ermessen des Prüfarztes innerhalb von 30 Minuten vor jeder Doxorubicin Infusion im Verhältnis von 10:1 erhalten.			

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w /m (%)	Ethnizität n (%)	ECOG PS n (%)
I5B-IE-JGDG Olaratumab+Doxorubicin Interventions-Gruppe	66	58,5 (22-85)	40/26 (60,6/39,4)	weiß: 55 (83,3) schwarz/afroamerikanisch: 6 (9,1) asiatisch: 2 (3,0) hawaiianisch und andere Pazifik- Insulaner: 1 (1,5) andere: 2 (3,0)	0: 36 (54,5) 1: 26 (39,4) ≥2: 4 (6,1)
I5B-IE-JGDG Doxorubicin Kontroll-Gruppe	67	58,0 (29-86)	33/34 (49,3/50,7)	weiß: 60 (89,6) schwarz/afroamerikanisch: 5 (7,5) asiatisch: 2 (3,0) hawaiianisch und andere Pazifik- Insulaner: 0 andere: 0	0: 38 (56,7) 1: 26 (38,8) ≥2: 3 (4,5)

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Krankheitsmerkmale				Vorherige antineoplastische Therapie			Krankheitsgeschichte n (%)
	Krankheitsdauer [Monate]	Histologischer Tumortyp n (%)	Malignitätsgrad der Erkrankung n (%)	Lokalisation der Metastasen n (%)	Vorherige antineoplastische Behandlung ^a n (%)	Therapielinien ^b n (%)	Therapie regime n (%)	
I5B-IE-JGDG Olara-tumab+ Doxoru-bicin Interven-tions-Gruppe	Median: 15,0 Spanne: 0,5-233,5	Angiosarkom: 4 (6,1) Fibrosarkom: 1 (1,5) LMS: 24 (36,4) Liposarkom: 8 (12,1) Neurofibrosarkom: 1 (1,5) Synovialsarkom: 1 (1,5) Undifferenziertes pleo-morphes Sarkom: 10 (15,2) <u>andere:</u> Alveolares Weich-gewebesarkom: 1 (1,5) Chondrosarkom der Knochen: 0 Klarzellsarkom: 1 (1,5) Endometriales Stroma-sarkom 1 (1,5) Epitheloidsarkom: 2 (3,0) Extraskeletales Chondro-sarkom: 0 Extraskeletales Myxoides Chondrosarkom: 1 (1,5) Fibromyxoides Sarkom: 1 (1,5) Fibrosarkomatöse Transformation eines rezidierten Dermato-fibrosarkoms: 1 (1,5)	Grad 1: 7 (10,6) Grad 2: 5 (7,6) Grad 3: 29 (43,9) nicht bestimmbar: 6 (9,1) unbe-kannt: 19 (28,8)	Lunge: 42 (63,6) Leber: 26 (39,4) Weichgewebe: 22 (33,3) Lymphknoten: 16 (24,2) Peritoneum: 15 (22,7) Knochen: 10 (15,2) Pleura: 10 (15,2) Andere: 8 (12,1) Haut: 3 (4,5)	chirurgischer Eingriff: 55 (83,3) Radiotherapie: 31 (47,0) systemische Therapie: 38 (57,6) neo-adjuvant: 3 (4,5) adjuvant: 17 (25,8)	Erstlinien: 14 (21,2) Zweitlinien: 8 (12,1) Drittlinien: 2 (3,0) Viertlinien: 2 (3,0)	Gemci-tabin/ Doce-taxel: 25 (37,9) andere: 24 (36,4)	Muskuloskeletale Er-krankung: 46 (69,7) andere: 45 (68,2) chirurgischer Eingriff: 42 (63,6) Kardiovaskuläre Erkrankung: 38 (57,6) Stoffwechselerkran-kungen: 38 (57,6) Gastrointestinale Er-krankung: 35 (53,0) psychologische/psychi-atrische Erkrankungen: 35 (53,0) urogenital Erkrankungen: 32 (48,5) respiratorische Erkran-ungen: 28 (42,4) Allergien: 26 (39,4) Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals: 26 (39,4) neurologische Er-krankung: 26 (39,4) dermatologische Er-krankung: 23 (34,8)

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

Studie Gruppe	Krankheitsmerkmale				Vorherige antineoplastische Therapie			Krankheitsgeschichte n (%)
	Krankheitsdauer [Monate]	Histologischer Tumortyp n (%)	Malignitätsgrad der Erkrankung n (%)	Lokalisation der Metastasen n (%)	Vorherige antineoplastische Behandlung ^a n (%)	Therapielinien ^b n (%)	Therapie regime n (%)	
		Hämangioperizytom: 1 (1,5) Maligner Glomustumor: 1 (1,5) Maligner peripherer Nervenscheidentumor: 1 (1,5) Maligner solitärer fibröser Tumor: 1 (1,5) Myxofibrosarkom: 1 (1,5) Myxoides Chondrosarkom: 1 (1,5) Myxoides Sarkom: 0 Undifferenziertes Rundzellsarkom (negativ für Ewing-Sarkom): 1 (1,5) Undifferenzierte Neoplasie: 1 (1,5) Undifferenzierter Tumor der Gebärmutter: 1 (1,5)						lymphatische Erkrankung: 9 (13,6)
I5B-IE-JGDG Doxorubicin Kontroll-Gruppe	Median: 14,9 Spanne: 0,3-258,6	Angiosarkom: 3 (4,5) Fibrosarkom: 0 LMS: 27 (40,3) Liposarkom: 15 (22,4) Neurofibrosarkom: 0 Synovialsarkom: 2 (2,3)	Grad 1: 8 (11,9) Grad 2: 7 (10,4) Grad 3: 29 (43,3)	Lunge: 42 (62,7) Leber: 22 (32,8) Weichgewebe: 33 (49,3) Lymphknoten: 21 (31,3)	chirurgischer Eingriff: 57 (85,1) Radiotherapie: 32 (47,8) systemische Therapie: 37 (55,2)	Erstlinien: 12 (17,9) Zweitlinien: 7 (10,4) Drittlinien: 1 (1,5)	Gemcitabin/ Docetaxel: 27 (40,3) andere: 19 (28,4)	Muskuloskeletale Erkrankung: 43 (64,2) andere: 40 (59,7) chirurgischer Eingriff: 48 (71,6) Kardiovaskuläre Erkrankung: 44 (65,7)

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

Studie Gruppe	Krankheitsmerkmale			Vorherige antineoplastische Therapie			Krankheitsgeschichte n (%)
	Krankheitsdauer [Monate]	Histologischer Tumortyp n (%)	Malignitätsgrad der Erkrankung n (%)	Lokalisation der Metastasen n (%)	Vorherige antineoplastische Behandlung ^a n (%)	Therapielinien ^b n (%)	
		Undifferenziertes pleomorphes Sarkom: 14 (20,9) andere: Alveolares Weichgewebesarkom: 0 Chondrosarkom der Knochen: 2 (3,0) Klarzellsarkom: 0 Endometriales Stromasarkom: 0 Epitheloidsarkom: 0 Extraskeletales Chondrosarkom: 1 (1,5) Extraskeletales Myxoides Chondrosarkom: 0 Fibromyxoides Sarkom: 1 (1,5) Fibrosarkomatöse Transformation eines rezidierten Dermatofibrosarkoms: 0 Hämangioperizytom: 1 (1,5) Maligner Glomustumor: 0 Maligner peripherer Nervenscheidentumor: 0 Maligner solitärer fibröser Tumor: 0	nicht bestimmbar: 5 (7,5) unbekannt: 18 (26,9)	Peritoneum: 23 (34,3) Knochen: 18 (26,9) Pleura: 9 (13,4) Andere: 16 (23,9) Haut: 0	neo-adjuvant: 10 (14,9) adjuvant: 10 (14,9)	Viertlinien: 0	Stoffwechselerkrankung: 36 (53,7) Gastrointestinale Erkrankung: 48 (71,6) psychologische/psychiatrische erkrankungen: 30 (44,8) urogenitale Erkrankungen: 32 (44,8) respiratorische Erkrankungen: 29 (43,3) Allergien: 26 (38,8) Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals: 24 (35,8) neurologische Erkrankung: 28 (41,8) dermatologische Erkrankung: 25 (37,3) lymphatische Erkrankung: 15 (22,4)

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

Studie Gruppe	Krankheitsmerkmale				Vorherige antineoplastische Therapie			Krankheitsgeschichte n (%)
	Krankheitsdauer [Monate]	Histologischer Tumortyp n (%)	Malignitätsgrad der Erkrankung n (%)	Lokalisation der Metastasen n (%)	Vorherige antineoplastische Behandlung ^a n (%)	Therapielinien ^b n (%)	Therapie regime n (%)	
		Myxofibrosarkom: 0 Myxoides Chondrosarkom: 0 Myxoides Sarkom: 1 (1,5) Undifferenziertes Rundzellsarkom (negativ für Ewing-Sarkom): 0 Undifferenzierte Neoplasie: 0 Undifferenzierter Tumor der Gebärmutter: 0						
<p>a: Jeder Teilnehmer kann multiple Anti-Tumorthérapien erhalten haben (adjuvant, neoadjuvant oder systemisch)</p> <p>b: Sofern ein Teilnehmer zuvor mehr als eine Therapielinie durchlaufen hat, wurde dieser ausschließlich in die höchste eingeordnet. Die aufgeführten Patientenzahlen beziehen sich jeweils auf Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.</p>								

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

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

In der offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, klinischen Phase-Ib/II-Studie wird die Wirksamkeit von Doxorubicin mit oder ohne Olaratumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom untersucht.

Vor dem randomisierten Phase-II-Teil der Studie wurde in einer Safety-Run-In-Phase (Ib) die Sicherheit der Kombination Doxorubicin+Olaratumab gemäß Studienprotokoll [35] untersucht. Alle 15 Patienten im vorgeschalteten, nicht randomisierten Phase-Ib-Teil der Studie erhielten die Kombination Olaratumab+Doxorubicin. Diese Patienten wurden nicht in den randomisierten Phase-II-Teil der Studie eingeschlossen [2]. Das resultierende Sicherheitsprofil von Olaratumab bei Patienten mit Weichgewebesarkom erlaubte den Übergang in den Phase-II-Teil der Studie. Der Phase-Ib-Teil wird aus diesen Gründen nicht im Dossier dargestellt.

Studienpopulation: Es wurden 133 Teilnehmer in 16 Studienzentren innerhalb der USA rekrutiert. Studienbeginn war am 06.10.2010. Studienende: gemäß Protokoll ist die Studie beendet (study completion). Einzelne Patienten erhalten noch eine Olaratumab-Therapie [28].

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienbehandlung erfolgte anhand der ITT-Population bestehend aus allen randomisierten Patienten. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurden die Daten der Safety-Population herangezogen, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Interventions-Arm: Die Studienbehandlung erfolgte zunächst über maximal acht Behandlungszyklen à 21 Tagen und war wie folgt charakterisiert:

Studienpatienten erhielten pro Zyklus jeweils am ersten und am achten Tag eines 21-Tage-Zyklus 15 mg/kg Olaratumab (i. v.). Zudem erhielten die Studienpatienten am ersten Zyklustag ebenfalls 75 mg/m² Doxorubicin (i. v.). Die Behandlung mit Doxorubicin erfolgte eine Stunde nach der Beendigung der Olaratumab-Infusion.

Nach Ermessen des Prüfarztes konnte ab dem fünften Therapiezyklus eine Behandlung mit Dexrazoxan erfolgen. Die Gabe von Dexrazoxan erfolgte im Verhältnis von 10:1 zu Doxorubicin am ersten Tag eines Zyklus vor der Doxorubicin-Infusion.

Studienpatienten, die nach Abschluss des achten Zyklus einer Kombination von Olaratumab+Doxorubicin nicht progredient waren, erhielten im weiteren Verlauf eine Monotherapie mit Olaratumab. In diesem Fall wurden 15 mg/kg Olaratumab (i. v.) am ersten und achten Tag eines 21-Tage-Zyklus bis zum Eintritt der Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder anderer Gründe, die zu einem Behandlungsabbruch führten, verabreicht.

Kontroll-Arm: Die Dosierung und Applikation von Doxorubicin erfolgte gemäß Studienprotokoll [35] und in Übereinstimmung mit den Angaben der Fachinformation [18]. Die Behandlung mit Doxorubicin erfolgte über maximal acht Behandlungszyklen, die je 21 Tage andauerten. Studienpatienten erhielten am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus 75 mg/m² Doxorubicin. Nach Ermessen des Prüfarztes durfte ab dem fünften Therapiezyklus eine Behandlung mit Dexrazoxan erfolgen. Die Gabe von Dexrazoxan erfolgte im Verhältnis von 10:1 mit Doxorubicin am ersten Tag eines Zyklus vor der Doxorubicin-Infusion.

Studienpatienten des Kontroll-Arms, die die Doxorubicin-Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen haben oder nach Abschluss der Doxorubicin-Behandlung progredient wurden, konnten nachfolgend eine Monotherapie mit 15 mg/kg Olaratumab (i. v.) am ersten und am achten Tag eines 21-Tage-Zyklus bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, erhalten.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Olaratumab+Doxorubicin bzw. mit Doxorubicin wurde bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression fortgeführt. Die Behandlung erfolgte in 3-wöchigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, fehlender Compliance, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes. Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung erhalten (z. B. Dexrazoxan). Das Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten oder ein Beenden der Therapie nach Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Sofern kein Widerruf der Einwilligungserklärung erfolgte, wurden die Studienpatienten bis zu ihrem Tod bzw. bis eine Nachverfolgung nicht mehr möglich war (Lost-to-follow-up) nachbeobachtet.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 15.08.2014 (Progressionsfreies Überleben) und bis zum 16.05.2015 (Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) erhoben wurden.

Endpunkte: Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Progressionsfreie Überleben erhoben und als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und zur Begutachtung der Sicherheit während der Studienbehandlung die UE dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde ausschließlich in Studienzentren in den USA durchgeführt. Dennoch wird unter Berücksichtigung des Studiendesigns grundsätzlich davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Es liegen uns keine Daten vor, die auf relevante Unterschiede zwischen den USA und Deutschland bei der Versorgung von Patienten mit Weichgewebesarkomen hindeuten. Die verfügbaren Quellen deuten nicht auf wesentliche Unterschiede der Patientenpopulationen (kaukasische Patienten) hinsichtlich der Stadienverteilung, der histologischen Subtypen sowie von Therapiemodalitäten/Leitlinien oder Therapienansprechen zwischen den USA und Deutschland hin (Modul 3). Die Einteilung der Tumorlokalisation und -stadien erfolgte in der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie wie auch in Deutschland nach anerkannten Klassifikationsschemata (Tumor-Node-Metastasis (TNM) und Grading) gemäß den Tabellen 3-1 und 3-2 in Modul 3 und ist damit als übertragbar anzusehen.

Die zulassungsrelevante und im Nutzendossier dargestellte Phase-II-Studie zeigt ein in diesem Ausmaß bisher nicht erreichtes, verlängertes medianes Gesamtüberleben um fast ein Jahr. In aller Regel werden die Patienten in den USA so behandelt wie auch in Deutschland, die Leitlinien weichen nicht wesentlich voneinander ab und die Verteilung der Sarkom-Subtypen ist ähnlich. Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der klinischen Studie mit Olaratumab gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Eine laufende Phase-III-Studie, die Olaratumab+Doxorubicin beim Weichgewebesarkom untersucht, schließt zudem auch Patienten aus Deutschland ein [3].

Die Europäische Kommission hat die Zulassung auf Basis des Phase-II-Teils der vorliegenden Studie (als pivotale Studie) erteilt und ist damit auch der Meinung, dass diese bereits ausreichend ist, um den Nutzen der Kombination für die EU beurteilen zu können.

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 4-13: 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			
I5B-IE-JGDG	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	niedrig

a: Es erfolgte eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens. Diese hat jedoch keinen Einfluss auf die finale Auswertung der Studie I5B-IE-JGDG. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse fortgesetzt und nicht abgebrochen. Das Verzerrungspotenzial wird hiervon nicht beeinflusst.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studienpatienten erfolgte mittels eines Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System) mit verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl die Studienpatienten, als auch die behandelnden Prüfarzte waren nach Randomisierung nicht mehr verblindet. Die Ergebnisse der Studie wurden ergebnisunabhängig berichtet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar dargestellt. Es sind uns keine weiteren Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial mit relevantem Ausmaß beeinflussen könnten, so dass das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG insgesamt als niedrig eingestuft wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Unerwünschte Ereignisse			
	OS	PFS	UE, UE Grad ≥3	SUE	UE, die zum Abbruch der Studien-medikamente führten	UE mit Tod als Ereignis ^a
I5B-IE- JGDG	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation

4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
I5B-IE-JGDG	<p><u>Analysepopulation:</u> Die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienbehandlung erfolgte anhand der ITT-Population bestehend aus allen randomisierten Patienten: 66 Patienten im Interventions- und 67 Patienten im Kontroll-Arm [2].</p> <p><u>Analysemethode:</u> Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode (95% KI) bestimmt. Für den Gruppenvergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet (zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test). Als Effektschätzer wurde das adjustierte HR aus dem Cox-Modell dargestellt. Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte bei Erreichen von 91 Todesfällen.</p> <p><u>Zensierung:</u> Studienpatienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben oder deren Gesundheitszustand unbekannt war, wurden zum letzten Zeitpunkt an dem diese noch bekannt am Leben waren, zensiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf der Zensierung zum Zeitpunkt einer neu beginnenden antineoplastischen Behandlung durchgeführt.</p> <p>Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf der Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns von ausgewählten post-Studien antineoplastischen Therapien (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin+Docetaxel, Doxorubicin und Trabectedin) durchgeführt [2].</p>
Quelle: [2]	

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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
I5B-IE-JGDG	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	niedrig
<p>a: Die Studienpatienten des Interventions-Arms konnten ohne Vorliegen einer Tumorprogression oder Abbruchkriterien mit einer Olaratumab-Monotherapie weiterbehandelt werden, die Patienten des Kontroll-Arms konnten nach Progression eine Monotherapie mit Olaratumab erhalten. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies zu einer bedeutsamen Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben führt.</p>						

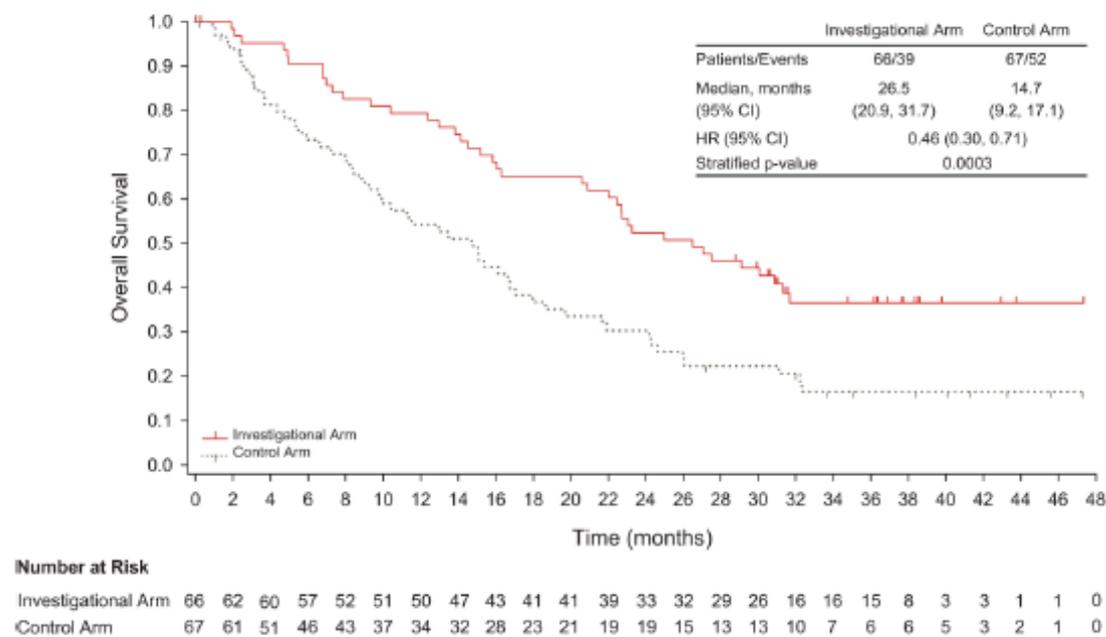
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war der sekundäre Endpunkt der Studie und zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert und die Berichterstattung fand ergebnisunabhängig statt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben kann somit als niedrig angesehen werden.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie I5B-IE-JGDG		Studienpatienten ^a n/N (%)	OS (Median, Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Gesamtüberleben (OS)				
Hauptanalyse				
Olaratumab+Doxorubicin		39/66 (59,1)	26,5 [20,9;31,7]	0,46 [0,30;0,71]; 0,0003
Doxorubicin		52/67 (77,6)	14,7 [9,2;17,1]	
Sensitivitätsanalysen				
1) ^c	Olaratumab+Doxorubicin	12/66 (18,2)	30,9 [22,7;n.e.]	0,43 [0,19;0,93]; 0,0284
	Doxorubicin	16/67 (23,9)	18,7 [10,4;n.e.]	
2) ^d	Olaratumab+Doxorubicin	19/66 (28,8)	31,3 [22,7;n.e.]	0,35 [0,19;0,65]; 0,0005
	Doxorubicin	33/67 (49,3)	14,7 [8,9;24,6]	
<p>a: ITT-Population b: zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test, HR basierend auf Cox-Modell c: Die erste Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf der Zensierung zum Zeitpunkt einer neu beginnenden antineoplastischen Behandlung durchgeführt. d: Die zweite Sensitivitätsanalyse wurde basierend auf der Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns von ausgewählten post-Studien antineoplastischen Therapien (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin+Docetaxel, Doxorubicin und Trabectedin) durchgeführt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienpatienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienpatienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben Quelle: Table 11.11, Table 11.12, Table 14.27, Table 14-28, Table 14-29 des Studienberichtes [2] Data-Cut-Off: 16.05.2015</p>				



Quelle: [2], Figure JGDG 14.10

Zensierte Patienten sind durch einen vertikalen Strich (|) gekennzeichnet.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (ITT-Population)

In Tabelle 4-17 ist der Gruppenvergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt. Für den Gruppenvergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das adjustierte HR aus dem Cox-Modell dargestellt.

In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Überlebensdauer in Monaten erreicht. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das mediane Überleben mit 26,5 Monaten um 11,8 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit einem medianen Überleben von 14,7 Monaten. Das HR lag bei 0,46 ([95%-KI]: 0,30; 0,71; $p=0,0003$) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Aus Abbildung 4-3 wird eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen ersichtlich. Diese Kurventrennung bleibt über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie erhalten.

Folgende Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben wurden durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4):

1. Zensierung zum Zeitpunkt einer neu beginnenden antineoplastischen Behandlung
2. Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns von ausgewählten post-Studien antineoplastischen Therapien (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin+Docetaxel, Doxorubicin und Trabectedin)

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse [2].

Die Variable der Post-Studienmedikationen (einschließlich Olaratumab) fließt in die zweite Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben ein. Aus den Ergebnissen dieser Analyse geht hervor, dass die Post-Studienmedikationen (einschließlich Olaratumab) keinen nennenswerten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Studienpatienten in der Studie haben [2].

Des Weiteren konnten verschiedene Sensitivitätsanalysen zur Doxorubicin-Exposition (Anzahl der erhaltenen Zyklen) ein stabiles HR für das Gesamtüberleben zeigen, unabhängig davon, welche Patientengruppen mit einer definierten Zyklenanzahl aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Imbalance der erhaltenen Doxorubicin-Zyklen im Interventions- und Kontroll-Arm die Ergebnisse des Gesamtüberlebens nicht verzerren [2].

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer RCT beruht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Mortalität ist laut Verfahrensordnung eine patientenrelevante Zielgröße [20]. Besonders in der Onkologie ist das Gesamtüberleben einer der wichtigsten Endpunkte und wurde in der vorliegenden Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse sind damit für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT**4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben - RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
I5B-IE-JGDG	<p><u>Analysepopulation:</u> Die Beurteilung der Wirksamkeit der Studienbehandlung erfolgte anhand der ITT-Population bestehend aus allen randomisierten Patienten: 66 Patienten im Interventions- und 67 Patienten im Kontroll-Arm [2].</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Schätzung des medianen progressionsfreien Überlebens verwendet (mit 95% KI). Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet (zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test). Als Effektschätzer wurde das adjustierte HR aus dem Cox-Modell dargestellt. Das progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Datenanalyse:</u> Finale Analyse des progressionsfreien Überlebens gemäß RECIST-Kriterien erfolgte bei Erreichen von 103 Ereignissen.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienpatienten wurden am Tag der Randomisierung zensiert, wenn keine radiologische Tumorerfassung zur Baseline oder post-Baseline erfolgte. • Studienpatienten wurden am Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung zensiert, wenn sie nicht progredient und nachfolgend Lost-to-follow-up waren. • Studienpatienten wurden bei Tod oder Krankheitsprogression, auftretend nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden, ausbleibenden radiologischen Begutachtungen, am Tag der letzten adäquaten radiologischen Begutachtung zensiert. • Studienpatienten, die eine neue antineoplastische Behandlung vor einer Krankheitsprogression begonnen hatten, wurden am Tag der letzten adäquaten Tumorerfassung (vor einer neuen antineoplastischen Behandlung) zensiert. • Studienpatienten wurden am Tag der letzten, adäquaten Tumorerfassung zensiert, wenn die Behandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression abgebrochen wurde und keine weitere Erfassung existierte.
Quelle: [2]	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben 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
PFS (Prüfärzte)						
ISB-IE-JGDG	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
PFS (Independent Review)						
ISB-IE-JGDG	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Gemäß des Studienberichts war das Studienteam von Lilly hinsichtlich der Aggregation der Wirksamkeitsdaten sowie hinsichtlich des Reviews der zusammenfassenden Berichte vor der Interimsanalyse des Progressionsfreien Überlebens verblindet.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Begründung für die Einstufung des Verzerrungspotenzials in „hoch“

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde von den behandelnden Prüfärzten unverblindet erhoben und unter Berücksichtigung der RECIST Kriterien erfasst. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Aufgrund der unverblindeten Erhebung des Progressionsfreien Überlebens kann für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

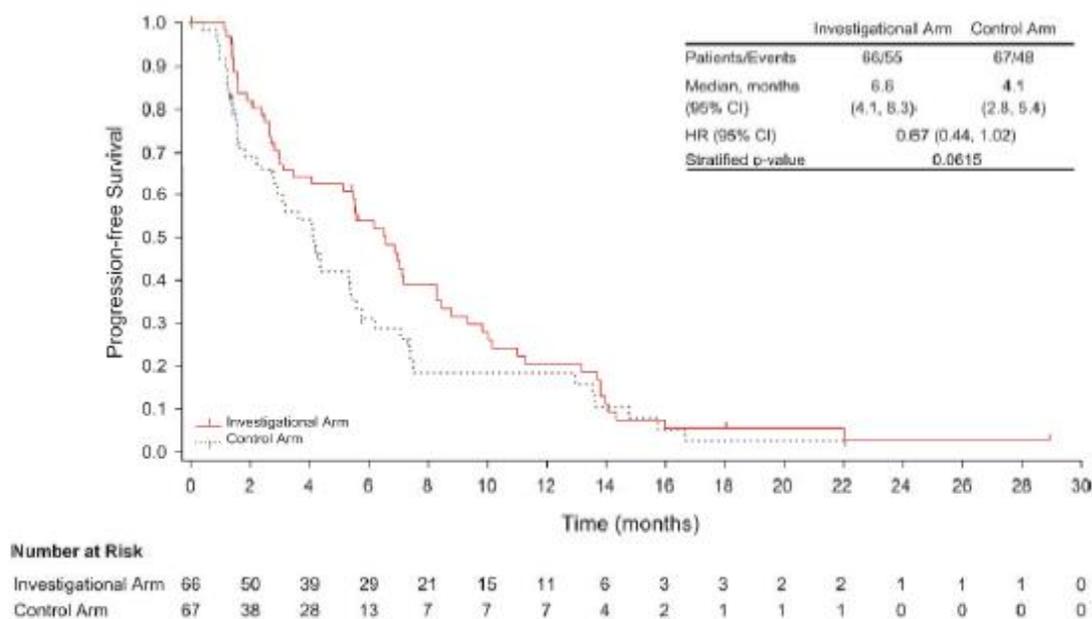
Begründung für die Einstufung des Verzerrungspotenzials in „niedrig“

Die Entscheidung, basierend auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie eine Zulassung bei der FDA anzustreben, hatte zur Folge, dass gemäß den Vorgaben der FDA [23] eine zentrale Überprüfung der Tumorbewertung erforderlich wurde. Die zentrale Überprüfung für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben erfolgte daraufhin nachträglich durch unabhängige Radiologen. Die Ergebnisse dieses sogenannten Independent Review sind insgesamt konsistent mit der vom Protokoll vorgesehenen Auswertung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfärzte und bestätigen die Validität dieser Ergebnisse. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie I5B-IE-JGDG	Studienpatienten ^a n/N (%)	PFS (Median, Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
Hauptanalyse			
Olaratumab+Doxorubicin	55/66 (83,3)	6,6 [4,1;8,3]	0,67 [0,44;1,02]; 0,0615
Doxorubicin	48/67 (71,6)	4,1 [2,8;5,4]	
Independent Review Analyse			
Olaratumab+Doxorubicin	37/66 (56,1)	8,2 [5,5;9,8]	0,67 [0,40;1,12]; 0,1208
Doxorubicin	34/67 (50,7)	4,4 [3,1;7,4]	
a: ITT-Population. b: zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test, HR basierend auf Cox-Modell. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Studienpatienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienpatienten in der Analyse; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: Table 11.8, Table 11.9, Table 14.15, Table 14.17, Table 14.18 [2] Data-Cut-Off: 15.08.2014			



Quelle: [2], Figure 14.1

Zensierte Patienten sind durch einen vertikalen Strich (|) gekennzeichnet.

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT (ITT-Population)

In Tabelle 4-20 ist der Gruppenvergleich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben dargestellt. Für den Gruppenvergleich der Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurde ein stratifizierter Log-Rank Test verwendet. Als Effektschätzer wurde das adjustierte HR aus dem Cox-Modell dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Erhebung (Data-Cut-Off 15.08.2014) traten bei Studienpatienten des Interventions-Arms (Olaratumab+Doxorubicin) 55 Ereignisse und bei den Studienpatienten des Kontroll-Arms (Doxorubicin) 48 Ereignisse auf. Studienpatienten, die mit Olaratumab+Doxorubicin behandelt wurden, zeigen ein um 32,8% reduziertes Risiko für eine Progression oder Tod im Vergleich zu Studienpatienten des Doxorubicin-Arms. Die Studie erfüllt damit den durch das (Phase-II)-Protokoll definierten Signifikanzwert von $p=0,1999$ (HR [95%-KI]: 0,67 [0,44;1,02]; $p=0,0615$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Interventions-Arm 6,6 Monate, im Kontroll-Arm hingegen nur 4,1 Monate.

Die Ergebnisse des Independent Review sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und bestätigen diese. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Olaratumab+Doxorubicin-Arm 8,2 Monate und im Doxorubicin-Arm 4,4 Monate. Auch hier zeigen die Studienpatienten des Interventions-Arms ein reduziertes Risiko für eine Progression oder Tod im Vergleich zu Studienpatienten des Doxorubicin-Arms. Das reduzierte Risiko beträgt 33,0 % (HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; $p=0,1208$).

Da die Studie I5B-IE-JGDG ursprünglich nicht als Zulassungsstudie geplant war, sondern als vorausgehende Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie für eine Phase-III-Studie, wurde der p-Wert zur Fallzahlplanung (basierend auf dem primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben) mit $p=0,2$ festgelegt. Damit sollte eine Unterschätzung des Therapieerfolges/-effektes von Olaratumab vor Eintritt in die klinische Prüfphase-III vermieden werden.

Des Weiteren wird aus Abbildung 4-4 eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen ersichtlich.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse [2].

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer RCT beruht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Eine Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Tumorprogression findet auch in der medizinischen Praxis über bildgebende Verfahren statt. Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie das progressionsfreie Überleben durch den Prüfarzt erhoben und entspricht damit der ärztlichen Routine in Deutschland. Es wird empfohlen und ist geübte onkologische Praxis, den Therapieerfolg mittels bildgebender Verfahren zu kontrollieren, auch um den Patienten nicht wirksame, möglicherweise nebenwirkungsbeladene Therapien zu ersparen.

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.

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)

Studie	Operationalisierung
I5B-IE-JGDG	<p><u>Analysepopulation:</u> Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population (welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben), insgesamt 129 Patienten, 64 Patienten im Interventions- und 65 Patienten im Kontroll-Arm [2].</p> <p><u>Analysemethode:</u> Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten sowie unerwünschte Ereignisse, die vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten, wurden nach MedDRA System Organ Class und Preferred Terms dokumentiert sowie der Schweregrad gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 4.0) bewertet.</p> <p>Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studienarmen werden zusätzlich zu den naiven Proportionen die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses verglichen.</p> <p>Time-to-event-Endpunkte wurden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht über Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten • UE, die zum Tod führten (mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation) • UE CTCAE Grad ≥ 3 • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) ausgewählten UE nach MedDRA Preferred Term (PT) und System Organ Klasse (SOC)</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE CTCAE Grad ≥ 3
Quelle: [2,5]	

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 Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
I5B-IE-JGDG						
UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Tod führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE-Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten						
Neutropenie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Anämie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Febrile Neutropenie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Fatigue	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Muskelschmerzen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Thrombozytopenie	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung von UE erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRATM Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population (welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und damit von der ITT abweicht) und wird als Auswertungsmethode für den Endpunkt UE als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden.

Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfern auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes UE ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen UE, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

Die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Olaratumab+Doxorubicin-Arm war mit 26,1 Wochen für Olaratumab und mit 21,3 Wochen für Doxorubicin um 19,1 Wochen für Olaratumab und um 9 Wochen für Doxorubicin länger als im Doxorubicin-Arm (Median 7 Wochen Olaratumab und 12,3 Wochen Doxorubicin). Somit war die Wahrscheinlichkeit, ein UE zu beobachten, aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten im Interventions-Arm höher als im Kontroll-Arm. Da eine mögliche Verzerrung in Folge dessen angenommen werden kann, werden durch eine post-hoc-Analyse die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und anhand von HR verglichen. Es muss davon ausgegangen werden, dass bei dieser Analyse informative Zensurierungen vorliegen, und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren werden auch die naiven Raten an UE der Patienten beider Studienarme verglichen.

Die Time-to-Event Analyse nach Kaplan-Meier erfasst jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses für jeden einzelnen unter Beobachtung stehenden Patienten und bietet eine Möglichkeit, den Einfluss unterschiedlich langer Behandlungsdauern auf das Auftreten von UE abzuschätzen. Eine zu beachtende Limitation dieser Analyse besteht bei rekurrierenden Ereignissen in einer klinischen Studie (z. B. Neutropenien): Bei Time-to-Event Analysen werden diese Ereignisse nur beim ersten Auftreten erfasst. Entsprechende statistische Methoden zur Darstellung von zeitabhängigen Variablen wie z. B. bei UE (Time-to-Event Analysen) werden auch vom IQWiG empfohlen [36-37], dennoch kann insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes UE ausgegangen werden.

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

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

Tabelle 4-23: Übersicht über Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie I5B-IE-JGDG	Studienpatient ^a n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	Zeit bis zum Ereignis (Median, Monate) ^b	HR [95%-KI]
UE						
Olaratumab+Doxorubicin	63/64 (98,4)	0,98 [0,01;78,48]	1,00 [0,96;1,04]	-0,00 [-0,04;0,04]	0,1 0,1	1,12 [0,79;1,58]
Doxorubicin	64/65 (98,5)					
SUE						
Olaratumab+Doxorubicin	27/64 (42,2)	1,17 [0,54;2,51]	1,10 [0,72;1,67]	0,04 [-0,13;0,21]	8,6 6,1	0,70 [0,39;1,24]
Doxorubicin	25/65 (38,5)					
UE Grad ≥ 3						
Olaratumab+Doxorubicin	51/64 (79,7)	1,74 [0,73;4,27]	1,15 [0,94;1,41]	0,10 [-0,04;0,25]	1,4 1,4	1,10 [0,73;1,66]
Doxorubicin	45/65 (69,2)					
UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten						
Olaratumab+Doxorubicin	8/64 (12,5)	0,63 [0,21;1,84]	0,68 [0,30;1,55]	-0,06 [-0,18;0,06]	n.e. n.e.	0,56 [0,23;1,38]
Doxorubicin	12/65 (18,5)					
UE, die zum Tod führten^{c,d,e}						
Olaratumab+Doxorubicin	0/64 (0,0)	0,09 [0,00;1,58]	0,09 [0,01;1,64]	-0,08 [-0,14;-0,01]	n.e. n.e.	0,00 [0,00;n.b.]
Doxorubicin	5/65 (7,7) ^h					

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

Studie I5B-IE-JGDG	Studienpatient ^a n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	Zeit bis zum Ereignis (Median, Monate) ^b	HR [95%-KI]
<p>a: Safety-Population.</p> <p>b: Unterschiedliche mittlere Behandlungsdauer in Interventions- und Kontroll-Arm, sowohl mit Olaratumab, als auch mit Doxorubicin (26,1 Wochen Olaratumab im Interventions-Arm und 7 Wochen im Kontroll-Arm; 21,3 Wochen Doxorubicin im Interventions-Arm und 12,3 Wochen im Kontroll-Arm).</p> <p>c: Mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>d: Das Ereignis Tod aufgrund eines UE trat lediglich im Kontroll-Arm auf. Vier von fünf Todesfällen traten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Ein Todesfall trat auf, nachdem der Patient eine nachfolgende Monotherapie mit Olaratumab erhalten hat. (Tabelle I5B-IE-JGDG 14-91, [2]).</p> <p>e: Es wurde die Haldane Correction (Addition von 0,5 pro Zelle) für alle Ereignisse/Zelle=0 angewandt, um in diesem Fall ein OR oder RR berechnen zu können.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ; n: Anzahl Studienpatient mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienpatient in der Analyse; n.b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [5]</p>						

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

Tabelle 4-24: Übersicht über UE \geq CTCAE Grad 3, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatient auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie I5B-IE-JGDG	Studienpatient ^a n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	Zeit bis zum Ereignis (Median, Monte)	HR [95%-KI]
Neutropenie^b						
Olaratumab+Doxorubicin	35/64 (54,7)	2,36 [1,09;5,12]	1,62 [1,08;2,43]	0,21 [0,04;0,38]	2,6 n.e.	1,69 [0,99;2,88]
Doxorubicin	22/65 (33,8)					
Anämie^c						
Olaratumab+Doxorubicin	8/64 (12,5)	1,40 [0,40;5,23]	1,35 [0,50;3,68]	0,03 [-0,07;0,14]	n.e. n.e.	1,12 [0,39;3,25]
Doxorubicin	6/65 (9,2)					
Febrile Neutropenie						
Olaratumab+Doxorubicin	8/64 (12,5)	0,89 [0,28;2,81]	0,90 [0,37;2,19]	-0,01 [-0,13;0,10]	n.e. n.e.	0,70 [0,27;1,84]
Doxorubicin	9/65 (13,8)					
Fatigue^d						
Olaratumab+Doxorubicin	6/64 (9,4)	3,26 [0,55;33,97]	3,05 [0,64;14,54]	0,06 [-0,02;0,15]	n.e. n.e.	2,83 [0,57;14,07]
Doxorubicin	2/65 (3,1)					
Muskelschmerz^e						
Olaratumab+Doxorubicin	5/64 (7,8)	5,42 [0,58;260,45]	5,08 [0,61;42,27]	0,06 [-0,01;0,13]	n.e. n.e.	3,70 [0,42;32,63]
Doxorubicin	1/65 (1,5)					

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

Studie I5B-IE-JGDG	Studienpatient ^a n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI]	RD [95%-KI]	Zeit bis zum Ereignis (Median, Monte)	HR [95%-KI]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Olaratumab+Doxorubicin	5/64 (7,8)	0,70 [0,17;2,75]	0,73 [0,24;2,17]	-0,03 [-0,13;0,07]	n.e.	0,60 [0,19;1,89]
Doxorubicin	7/65 (10,8)					
Thrombozytopenie^f						
Olaratumab+Doxorubicin	7/64 (10,9)	1,47 [0,38;6,23]	1,42 [0,48;4,25]	0,03 [-0,07;0,13]	n.e.	1,19 [0,38;3,76]
Doxorubicin	5/65 (7,7)					
<p>a: Safety-Population. b: Neutropenie, Leukopenie, reduzierter ANC, reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen. c: Anämie, reduziertes Hämoglobin. d: Fatigue, Asthenie. e: Rückenschmerz, Muskulär bedingter Brustschmerz, Muskel-Skelett Schmerz. f: Thrombozytopenie, reduzierte Thrombozytenzahl.</p> <p>ANC: Absolute Neutrophil Count; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienpatient mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienpatient in der Analyse; n.e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [5]</p>						

Die Analysen der Tabelle 4-23 beinhalten für den Kontroll-Arm, sofern nicht anders spezifiziert, keine Ereignisse, die während der Dauer der Olaratumab-Monotherapie aufgetreten sind (Ausnahme: Das Ereignis Tod wurde sowohl für die Behandlung mit Doxorubicin als auch während der Olaratumab Monotherapiephase gezählt.) Bei Betrachtung der Gesamtraten an UE zeigten sich, abgesehen vom UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation, keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-23). Weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die Zeit bis zum Auftreten eines UE.

Es traten bei nahezu allen Patienten UE auf. Alle UE enthalten zudem auch Laborwertveränderungen mit CTCAE Grad 1 und 2, die als Surrogate und daher als nicht valide angesehen werden. Da frühen UE mit Grad 1 eine unangemessen größere Bedeutung zugeschrieben wird als einem späten Ereignis höheren Schweregrades, sind Time-to-Event Analysen nicht sinnvoll interpretierbar.

Das Ereignis Tod aufgrund eines UE trat lediglich im Kontroll-Arm auf. Vier von fünf Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Ein Todesfall trat auf, nachdem der Patient eine nachfolgende Monotherapie mit Olaratumab erhalten hat. Das HR ist in allen Fällen wo es in mindestens einer Gruppe keine Ereignisse gibt, nicht sinnvoll interpretierbar, so dass auf die Inzidenzeffektmaße zurückgegriffen wurde. Insgesamt zeigte sich für UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation ein im RD statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventions-Arms (Tabelle 4-23, RR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 1,64]; RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14; -0,01]). Da Ereignisse nur in der Kontrollgruppe auftraten, wurde das OR und RR auf Basis der Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der 2x2-Tafel) berechnet. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht.

Zu den häufigsten UE \geq CTCAE-Grad 3 (Tabelle 4-24), die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftraten, zählten Neutropenie (54,7% vs. 33,8%), Anämie (12,5% vs. 9,2%), febrile Neutropenie (12,5% vs. 13,8%), Fatigue (9,4% vs. 3,1%), Muskelschmerz (7,8% vs. 1,5%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,8% vs. 10,8%) und Thrombozytopenie (10,9% vs. 7,7%). Für keines dieser UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm, weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die Zeit bis zum Auftreten. Es zeigte sich für das UE Neutropenie, dass dieses bei Studienpatienten des Olaratumab+Doxorubicin-Arms häufiger als bei Studienpatienten der Kontroll-Gruppe auftrat (OR [95%-KI]: 2,36 [1,09;5,12]; RR [95%-KI]: 1,62 [1,08;2,43]; RD [95%-KI]: 0,21 [0,04;0,38]). Für die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,69 [0,99;2,88]).

Trotz einer numerisch höheren Neutropenie-Rate (einschließlich Grad 4 im Interventions-Arm wurden weder eine erhöhte Rate von febrilen Neutropenien (jeglicher Grad: 12,5% vs. 13,8%) noch Unterschiede in lebensbedrohlichen Komplikationen wie z. B. Sepsis (0% vs. 1,5%, [2]) beobachtet. Es ist auch nicht zu vermehrten Studienabbrüchen aufgrund von Neutropenien gekommen [2].

Darüber hinaus gehören zu den in der Fachinformation beschriebenen häufigsten Nebenwirkungen muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie sowie Übelkeit und Mukositis [1].

Hinsichtlich der Muskelschmerzen als sehr häufig vorkommende Nebenwirkung, zeigten mehr Studienpatienten des Interventions-Arms Muskelschmerzen, als Studienpatienten des Kontroll-Arms [2]. Die Mehrheit dieser Ereignisse war von Grad 1 oder 2. Um die Ursache dieser Nebenwirkung zu ermitteln, wurde eine Analyse zur Identifizierung beeinflussender Faktoren durchgeführt. Das Weichgewebesarkom ist eine sehr heterogene Erkrankung mit diversen primären Tumor-, aber auch Metastasen-Lokalisationen, die zu der Entwicklung von muskuloskelettalen Schmerzen beitragen können. In der Phase-II-Studie manifestierte sich das Weichgewebesarkom hauptsächlich in der Lunge (63,6%), in der Leber (39,4%) und im Weichgewebe (Fett-, Muskel-, und Bindegewebe) (33,3%). Andere die muskuloskelettalen Schmerzen beeinflussenden Faktoren schließen Wirbelsäulenmetastasen (können eine Radikulopathie hervorrufen) und die Gabe von G-CSF ein [2]. Eine mögliche Nebenwirkung von G-CSF ist das Verursachen von Muskelschmerzen. Die Verabreichung von G-CSF war im Interventions-Arm höher als im Kontroll-Arm (54,7% vs. 36,9%) [2]. Hieraus ließe sich ableiten, dass die Gabe von G-CSF eine Rolle bei der Entstehung der Muskelschmerzen spielen könnte.

Hinsichtlich der Neutropenie gehört diese zu den in der Fachinformation von Olaratumab aufgeführten Nebenwirkungen in Kombination mit Doxorubicin und ist auch die häufigste Nebenwirkung von Doxorubicin [1,18,38]. Neutropenien werden als Toxizitäten routinemäßig erfasst. Diese ist jedoch als reiner Laborwert asymptomatisch und nicht für den Patienten spürbar und damit als nicht patientenrelevant zu betrachten. Eine klinische Manifestation des Laborparameters Neutropenie im Sinne einer febrilen Neutropenie wurde bei lediglich 12,5% der Patienten beobachtet und war daher im Olaratumab+Doxorubicin-Arm nicht erhöht, sondern sogar numerisch geringer als im Doxorubicin-Arm (13,8%) [1]. Zudem resultierte die Neutropenie-Rate nicht in einer gesteigerten Häufigkeit von Infektionen [2].

Entsprechend den Angaben der Fachinformation waren im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin die meisten schwerwiegenden (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen Neutropenie (54,7%) und muskuloskelettale Schmerzen (7,8%). Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie und Mukositis. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten (bei drei Patienten (4,7 %)), waren infusionsbedingte Reaktionen (3,1%) und Mukositis (1,6%) [1].

Generell wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in Doxorubicin-bezogenen Kardiotoxizitäten zwischen den beiden Studienarmen beobachtet.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer RCT beruht.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nebenwirkungen sind insgesamt eine patientenrelevante Zielgröße, die laut IQWiG unter therapiebedingter Morbidität einzuordnen und daher bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist [20]. Eine Erfassung von therapiebedingten Nebenwirkungen findet in Deutschland im Rahmen einer ärztlichen Betreuung üblicherweise regelhaft statt. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, dass im Vergleich der kaukasischen Patienten der Phase-Ib/II-Studie (USA) zur deutschen Versorgungsrealität ein anderes Verträglichkeitsprofil zu erwarten wäre. Die Ergebnisse für den Endpunkt UE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da es sich bei Olaratumab um ein Orphan Drug handelt.

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.

In der randomisierten, zweiarmigen Phase-Ib/II-Studie wurde die Wirksamkeit von Doxorubicin mit oder ohne Olaratumab untersucht.

Alle 15 Patienten im vorgeschalteten, nicht randomisierten Phase-Ib-Teil der Studie erhielten die Kombination Olaratumab+Doxorubicin. Diese Patienten wurden nicht in den randomisierten Phase-II-Teil der Studie eingeschlossen [2]. Der Phase-Ib-Teil wird aus diesen Gründen nicht im Dossier dargestellt und ist nicht Gegenstand der Nutzenbewertung.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Phase-II-Teil der Studie I5B-IE-JGDG nicht erfasst, werden im Rahmen der bereits vollständig rekrutierten Phase-III-Studie I5B-MC-JGDJ (Announce) erhoben, zu der jedoch noch keine Ergebnisse vorliegen.

Die in der Studie I5B-IE-JGDG untersuchte Population entspricht der zugelassenen Indikation von Olaratumab und damit der Zielpopulation. Als patientenrelevante Nutzendimensionen wurden *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse) betrachtet.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Progressionsfreie Überleben. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und die UE dargestellt.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG als niedrig eingeschätzt. In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Überlebensdauer in Monaten erreicht. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das mediane Überleben mit 26,5 Monaten um 11,8 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit einem medianen Überleben von 14,7 Monaten. Das HR lag bei 0,46 ([95%-KI] 0,30; 0,71; $p=0,0003$) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle.

Zudem wird aus der Abbildung 4-3 eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen ersichtlich. Diese Kurventrennung bleibt über ein Jahr hinweg konstant.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils [2].

Dieses Ergebnis stellt damit insgesamt eine sehr bedeutsame und hochsignifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dar und ist grundsätzlich das bislang beste in einer Erstlinien-Therapiestudie erreichte Ergebnis bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen [4].

Morbidität

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG als niedrig (Independent Review) bzw. hoch (Prüfarzt bewertete Progression) eingeschätzt. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das progressionsfreie Überleben mit 6,6 Monaten um 2,5 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit 4,1 Monaten. Das HR lag bei 0,67 ([95%-KI]: 0,44;1,02; $p=0,0615$), womit die Studie den im Studienprotokoll a priori definierten Signifikanzwert von $p=0,2$ erfüllt und einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle zeigt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils [2].

Die Ergebnisse des Independent Review bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Olaratumab+Doxorubicin-Arm 8,2 Monate und im Doxorubicin-Arm 4,4 Monate. Auch hier zeigen die Studienpatienten des Interventions-Arms ein reduziertes Risiko für eine Progression oder Tod im Vergleich zu Studienpatienten des Doxorubicin-Arms. Das reduzierte Risiko beträgt 33,0% (HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; $p=0,1208$).

Des Weiteren wird aus Abbildung 4-4 eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen ersichtlich.

Unerwünschte Ereignisse

Die Analysen der Tabelle 4-23 beinhalten für den Kontroll-Arm, sofern nicht anders spezifiziert, keine Ereignisse die während der Dauer der Olaratumab-Monotherapie aufgetreten sind (Ausnahme: Das Ereignis Tod wurde sowohl für die Behandlung mit Doxorubicin als auch während der Olaratumab Monotherapiephase gezählt.)

Abgesehen vom UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation zeigten sich bei Betrachtung der Gesamtraten an UE, keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-23), weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die Zeit bis zum Auftreten eines ebensolchen.

Nur im Kontroll-Arm wurde das Ereignis Tod sowohl für die Behandlung mit Doxorubicin allein als auch während der Olaratumab-Monotherapiephase beobachtet. Vier Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Im Doxorubicin-Arm trat ein Todesfall auf, kurz nachdem der Patient die erste Gabe einer Olaratumab-Monotherapie erhalten hatte.

Da diese Ereignisse nur bei Patienten des Kontroll-Arms auftraten, zeigte sich im RD ein signifikanter Unterschied für das UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation (RR [95%-KI]: 0,09 [0,01;1,64]; RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14;-0,01]) zugunsten der Olaratumab+Doxorubicin-Kombinationstherapie. OR und RR wurden dabei auf Basis der Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der 2x2-Tafel) berechnet. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht.

Zu den häufigsten UE \geq CTCAE-Grad 3, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftraten zählten Neutropenie (54,7% vs. 33,8%), Anämie (12,5% vs. 9,2%), febrile Neutropenie (12,5% vs. 13,8%), Fatigue (9,4% vs. 3,1%), Muskelschmerz (7,8% vs. 1,5%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,8% vs. 10,8%) sowie Thrombozytopenie (10,9% vs. 7,7%). Für keines dieser UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventions- und dem Kontroll-Arm, weder für den Anteil an Studienpatienten mit UE, noch für die Zeit bis zum Auftreten. Das UE Neutropenie trat bei Studienpatienten des Olaratumab+Doxorubicin-Arms häufiger als bei Studienpatienten der Kontroll-Gruppe auf. Die Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses mit im Median 2,6 Monaten vs. nicht erreicht (HR [95%-KI]: 1,69 [0,99;2,88]) zeigte dabei allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sonstige speziellen Ereignisse, wie z. B. infusionsbedingte Reaktionen, werden bei der Auswertung der Ereignisse nicht gesondert aufgeführt, da sie als in der Regel nicht schwerwiegende Ereignisse sowohl im Rahmen der UE als auch für den Fall schwererer Ereignisse im Rahmen der SUE und derjenigen mit CTCAE Grad ≥ 3 erfasst wurden.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation waren im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin die meisten schwerwiegenden (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen Neutropenie (54,7%) und muskuloskelettale Schmerzen (7,8%). Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie und Mukositis. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten (bei drei Patienten (4,7%)), waren infusionsbedingte Reaktionen (3,1%) und Mukositis (1,6%) [1].

Hinsichtlich der Muskelschmerzen zeigten diese mehr Studienpatienten des Interventions-Arms als Studienpatienten des Kontroll-Arms. Die Mehrheit dieser Ereignisse waren in der Ausprägung von Grad 1 oder 2.

Da Neutropenie eine häufige Nebenwirkung von Doxorubicin ist, werden diese als Toxizitäten routinemäßig erfasst. Diese ist jedoch als reiner Laborwert asymptomatisch und nicht für den Patienten spürbar und damit als nicht patientenrelevant zu betrachten. Eine klinische Manifestation des Laborparameters Neutropenie im Sinne einer febrilen Neutropenie wurde bei lediglich 12,5% der Patienten beobachtet und war daher im Olaratumab+Doxorubicin-Arm nicht erhöht, sondern sogar numerisch geringer als im Doxorubicin-Arm (13,8%). Die Neutropenie-Rate resultierte zudem nicht in einer gesteigerten Häufigkeit von Infektionen [2].

Infusionsbedingte Reaktionen gehören zu den bekannten UE eines monoklonalen Antikörpers und werden in der Fachinformation von Olaratumab ebenfalls als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt (12,5%). Ebenso wie die oben genannte Mukositis zählen infusionsbedingte Reaktionen (3,1%) gemäß Fachinformation zu den häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch führten [1].

In der Fachinformation werden ausführlich Hinweise zur Prämedikation und spezielle Warnhinweise hinsichtlich der infusionsbedingten Reaktionen genannt. Diese sind z. B., dass nach Erholung des Patienten von einer Grad 1 oder Grad 2 infusionsbedingten Reaktion, die Infusionsrate von Olaratumab um 50% für die Dauer der Infusion und aller anschließenden Infusionen reduziert werden soll. Die Gabe von Olaratumab soll sofort und endgültig nach infusionsbedingten Reaktionen von Grad 3 oder Grad 4 abgebrochen werden [1].

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass für die infusionsbedingten Reaktionen in der Phase-II-Studie kein Studienpatient ein Ereignis von Grad 3 (0,0%) und nur zwei Studienpatienten ein Ereignis von Grad ≥ 4 (3,1%) hatten [2]. In der Regel waren die infusionsbedingten Reaktionen geringen Grades. Im Doxorubicin-Arm trat ein Todesfall auf, kurz nachdem der Patient die erste Gabe einer Olaratumab-Monotherapie erhalten hatte, welches von Lilly als infusionsbedingte Reaktion angesehen wurde [2].

Herzrhythmusstörungen traten, unabhängig vom Schweregrad, bei je zehn Studienpatienten pro Studienarm auf (Olaratumab+Doxorubicin-Arm: n=10 (15,6%); Doxorubicin-Arm: n=10 (15,4%)) [1-2]. Zudem hatten insgesamt 15 Studienpatienten (23,4%) im Olaratumab+Doxorubicin-Arm und elf Studienpatienten (16,9%) im Doxorubicin-Arm eine kardiale Dysfunktion jeglichen Grades [2]. Diese Anzahlen wurden um nicht kardial bedingte Ödeme reduziert, so dass fünf Studienpatienten (7,8%) im Olaratumab+Doxorubicin-Arm und vier (6,2%) im Doxorubicin-Arm mit einer kardialen Dysfunktion, ohne kardial bedingte periphere Ödeme (15,6% vs. 10,8%), verblieben [1-2].

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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-30: 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 4-31: 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 4-32: 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 4-33: 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.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin beim Weichgewebesarkom gilt durch die Zulassung gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, die durch die Kommission im November 2016 vergeben wurde [1], als **belegt**.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, wurde eine randomisierte, klinische Phase-Ib/II-Studie (Studie I5B-IE-JGDG [2]) herangezogen. Die herangezogene klinische Studie wurde anhand des Consort-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie wird als *niedrig* bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (Progressionsfreies Überleben) und *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse) berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin beim Weichgewebesarkom gilt durch die Zulassung gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, die durch die Kommission im November 2016 erteilt wurde [1], als **belegt**.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird auf Basis der randomisierten, klinischen Phase-Ib/II-Studie I5B-IE-JGDG bestimmt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Olaratumab (Lartruvo™) in Kombination mit Doxorubicin, erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse), die im Dossier operationalisiert wurden. Dabei wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben

Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate UE CTCAE Grad ≥ 3
- Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führt
- Gesamtrate UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation
- UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten

In Tabelle 4-34, werden die Ergebnisse der Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingestuft.

Tabelle 4-34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte Studie ISB-IE-JGDG	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Olaratumab+Doxorubicin vs. Doxorubicin)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>Hauptanalyse^a</u> : Median Monate: 26,5 vs. 14,7 HR [95%-KI]: 0,46 [0,30;0,71]; p=0,0003	erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	<u>Hauptanalyse^b</u> : Median Monate: 6,6 vs. 4,1 HR [95%-KI]: 0,67 [0,44;1,02]; p=0,0615 <u>IR Analyse:</u> Median Monate: 8,2 vs. 4,4 HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1208	beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse		
UE	Anteil Patienten: 98,4% vs. 98,5% Median, Monate ^c : 0,1 vs. 0,1 HR [95%-KI]: 1,12 [0,79;1,58]	kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	Anteil Patienten: 42,2% vs. 38,5% Median, Monate ^c : 8,6 vs. 6,1 HR [95%-KI]: 0,70 [0,39;1,24]	
UE Grad ≥ 3	Anteil Patienten: 79,7% vs. 69,2% Median, Monate ^c : 1,4 vs. 1,4 HR [95%-KI]: 1,10 [0,73;1,66]	
Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedi- kamente führt	Anteil Patienten: 12,5% vs. 18,5% Median, Monate ^c : n.e. vs. n.e. HR [95%-KI]: 0,56 [0,23;1,38]	
UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis Studienmedikation	Anteil Patienten: 0,0% vs. 7,7% OR [95%-KI]: 0,09 [0,00;1,58] ^d RR [95%-KI]: 0,09 [0,01.;1,64] ^d RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14;-0,01]	geringerer Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar
UE CTCAE Grad ≥ 3 , die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten		
Neutropenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	kein geringerer oder größerer Schaden
Anämie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Febrile Neutropenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Fatigue	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	

Endpunkte Studie I5B-IE-JGDG	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Olaratumab+Doxorubicin vs. Doxorubicin)	Ausmaß des Zusatznutzens
Muskelschmerzen	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
Thrombozytopenie	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24)	
<p>a: Die Daten der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse b: Das Ergebnis der IR-Analyse sowie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse c: Dargestellt sind die Time to Event Analysen mittels des Median in Monaten d: Haldane Korrektur (Addition von 0,5) wurde in allen Zellen der 2x2 Tafel vorgenommen, um das OR und RR im Fall von 0 Ereignissen berechnen zu können. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht. HR: Hazard Ratio; IR: Independent Review; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht bestimmbar; n.e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [2,5]</p>		

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG als niedrig eingeschätzt. In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Überlebensdauer in Monaten erreicht. Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das mediane Überleben mit 26,5 Monaten um 11,8 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit einem medianen Überleben von 14,7 Monaten. Das HR lag bei 0,46 ([95%-KI]: 0,30; 0,71; p=0,0003) und zeigte damit einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Ergebnis und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Insgesamt stellt dieses Ergebnis somit eine sehr bedeutsame und hochsignifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens dar und ist grundsätzlich das bislang beste in einer Erstlinien-Therapiestudie erreichte Ergebnis bei fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen [4].

In Anbetracht der in diesem Ausmaß bisher nicht erreichten, großen und nachhaltigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist folglich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **erheblicher** Zusatznutzen abzuleiten.

Morbidität

Im Interventions-Arm Olaratumab+Doxorubicin lag das progressionsfreie Überleben mit 6,6 Monaten um 2,5 Monate höher als im Kontroll-Arm (Doxorubicin-Monotherapie) mit 4,1 Monaten. Das HR lag bei 0,67 ([95%-KI]: 0,44; 1,02; $p=0,0615$), womit die Studie den im Studienprotokoll a priori definierten Signifikanzwert von $p=0,2$ erfüllt und einen deutlichen Vorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrolle zeigt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse und unterstreichen die Robustheit dieses Vorteils.

Folglich wird ersichtlich, dass eine Olaratumab-Behandlung in Kombination mit Doxorubicin einen patientenrelevanten Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Doxorubicin hat, woraus sich ein **beträchtlicher** Zusatznutzen ergibt.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der UE ist grundsätzlich die mehr als doppelt so lange Behandlungsdauer und Exposition im Interventions-Arm zu berücksichtigen, wodurch in diesem eine höhere Anzahl von UE zu erwarten ist. Daher wird die zeitadjustierte Analyse als primäre Analyse zur Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens herangezogen.

Es zeigten sich hinsichtlich der Gesamtrate der UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In den SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich teils numerische, aber nicht statistisch signifikante Vorteile für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin. UE mit dem Ereignis Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation wurden nur im Kontroll-Arm sowohl für die Behandlung mit Doxorubicin allein als auch während der Olaratumab-Monotherapiephase beobachtet. Vier Todesfälle traten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Doxorubicin-Dosis auf. Im Doxorubicin-Arm trat ein Todesfall auf, kurz nachdem der Patient die erste Gabe einer Olaratumab-Monotherapie erhalten hatte. Da diese Ereignisse nur bei Patienten des Kontroll-Arms auftraten, zeigte sich im RD ein statistisch signifikanter Unterschied für das UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe Studienmedikation zum Interventions-Arm (RR [95%-KI]: 0,09 [0,01; 1,64]; RD [95%-KI]: -0,08 [-0,14; -0,01]). OR und RR wurden dabei auf Basis der Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der 2x2-Tafel) berechnet. Die Korrektur ermöglicht eine Berechnung, die allerdings eine Verzerrung zuungunsten der Gruppe mit 0 Ereignissen verursacht. Da die RD einen signifikanten Vorteil zeigt, wurde der geringere Schaden als nicht quantifizierbar eingestuft.

Die häufigsten UE \geq CTCAE-Grad 3 beider Therapie-Arme, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftraten waren Neutropenie (54,7% vs. 33,8%), Anämie (12,5% vs. 9,2%), febrile Neutropenie (12,5% vs. 13,8%), Fatigue (9,4% vs. 3,1%), Muskelschmerz (7,8% vs. 1,5%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,8% vs. 10,8%) und Thrombozytopenie (10,9% vs. 7,7%).

Für Neutropenie zeigte sich, dass dieses UE bei Studienpatienten des Interventions-Arms häufiger als bei Studienpatienten des Kontroll-Arms auftrat (Anteil: 54,7% vs. 33,8%). Für die Zeit (Monate) bis zum Auftreten des Ereignis (HR [95%-KI]: 1,69 [0,99;2,88]) zeigte sich dabei allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventions- und dem Kontroll-Arm. Trotz der numerisch höheren Inzidenz von Neutropenien (inklusive Grad 4) in der Interventionsgruppe, wurden keine Unterschiede in lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Sepsis und febrile Neutropenie in den beiden Studienarmen beobachtet. Es ist auch nicht zu vermehrten Studienabbrüchen aufgrund von Neutropenien gekommen.

Zusammenfassend lässt sich aus den hier gezeigten Daten der entweder seltenen oder nicht patientenrelevanten Nebenwirkungen **weder ein größerer noch ein geringerer Schaden** durch eine Behandlung mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse erkennen.

Abschließende Bewertung zum medizinischen Zusatznutzen

In der Gesamtheit betrachtet zeigt der auf Endpunktebene abgeleitete Zusatznutzen einen Zusatznutzen für die Behandlung von Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, dessen Ausmaß als **erheblich** eingestuft werden kann (HR: 0,46, medianer Vorteil im Gesamtüberleben 11,8 Monate). Insbesondere die in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte, große und nachhaltige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und für das zugelassene Therapiegebiet gleichzeitig klinisch hochrelevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten, die Olaratumab+Doxorubicin erhielten, sowie ein verbessertes progressionsfreies Überleben gegenüber der Kontroll-Gruppe unterstützen diese Aussage (Tabelle 4-2).

In den UE zeigen sich auf der einen Seite keine Nachteile für Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin, auf der anderen Seite teils numerische Vorteile in den Endpunkten SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikamente führten. Zudem ergibt sich für den Endpunkt UE mit Tod als Ereignis innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation ein **geringerer Schaden mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**, welcher den deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben nochmal bestätigt.

Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils von fast einem Jahr sowie des hohen therapeutischen Bedarfs, stellt die Kombinationstherapie mit Olaratumab+Doxorubicin eine erhebliche Verbesserung der Behandlung beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom dar.

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 4-35: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, die für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.	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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

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

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

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

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.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

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).

Studie	Quellen
I5B-IE-JGDG	Studienprotokoll [35] Studienbericht [2] Post-Hoc Analysen [5] Publikation Tap et al., 2016 [34] clinicaltrials.gov NCT01185964 [29] ICTRP NCT01185964 [31]

4.7 Referenzliste

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Lartruvo™ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.
2. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR α Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Clinical Study Report. 2015.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02451943 - Titel: A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE).2016. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943?term=LY3012207&rank=2>.
4. Reichardt P. Soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors. Internist (Berl). 2016;57(3):245-256.
5. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. Post-Hoc Analysen. 2016.
6. Gerber DE, Gupta P, Dellinger MT, Toombs JE, Peyton M, Duignan I, et al. Stromal platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRalpha) provides a therapeutic target independent of tumor cell PDGFRalpha expression in lung cancer xenografts. Mol Cancer Ther. 2012;11(11):2473-2482.
7. Loizos N, Xu Y, Huber J, Liu M, Lu D, Finnerty B, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor alpha with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: implications as a potential therapeutic target. Mol Cancer Ther. 2005;4(3):369-379.
8. Eli Lilly and Company. Investigator`s Brochure for LY3012207. Juli. 2016.
9. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
10. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. Eur J Cancer. 2013;49(3):684-695.
11. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom AT, Le Cesne A, Oosterhuis JW, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. Eur J Cancer. 2003;39(1):64-69.
12. Penel N, Cousin S, Duhamel A, Kramar A. Activity endpoints reported in soft tissue sarcoma phase II trials: quality of reported endpoints and correlation with overall survival. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(2):309-317.

13. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):355-362.
14. Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization classification of tumors: WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Fourth Edition: IARC; 2013.
15. Schütte J, Budach V, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P, Tunn PU. Onkopedia Leitlinie: Weichteilsarkome - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März. 2011.
16. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Olaratumab for the treatment of soft tissue sarcoma. Committee for Orphan Medicinal Products, 2015 February. Report No.: EMA/COMP/25527/2015. 2015. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/04/human_orphan_001537.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
17. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product: Lartruvo. 6 October 2016 EMA/COMP/656497/2016 Rev.; EMA/OD/266/14.
18. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribodoxo® 2mg/ml Injektionslösung. September. 2013.
19. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-455.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2016.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-135. 2015.
22. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party, 2012 Dezember. Report No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4.
23. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
24. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-511.
25. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. August. 2016.
26. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200mg/400mg Filmtabletten. Februar. 2016.

27. Pharma Mar. S.A. Fachinformation Yondelis® 0,25mg/1mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Dezember. 2015.
28. Eli Lilly and Company. Trial Status Olaratumab. 4. Oktober 2016 (IMPACT Report). 2016.
29. ClinicalTrials.gov. NCT01185964 - Titel: A Study of IMC-3G3 in Soft Tissue Sarcoma: ClinicalTrials.gov; 2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185964?term=NCT01185964&rank=1>.
30. ClinicalTrials.gov. NCT02659020 - Titel: A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced Soft Tissue Sarcoma: ClincialTrials.gov; 2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02659020?term=olaratumab&rank=3>.
31. WHO ICTRP. NCT01185964 - Titel: A Study of IMC-3G3 in Soft Tissue Sarcoma: WHO ICTRP; 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01185964>.
32. WHO ICTRP. NCT02451943 - Titel: A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma ANNOUNCE: WHO ICTRP; 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451943>.
33. EU clinical Trials Register. EudraCT Number: 2015-000134-30 - Titel: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Doxorubicin plus Olaratumab versus Doxorubicin plus Placebo in Patients with Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma: EU clinical Trials Register; 2016. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000134-30>.
34. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016.
35. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR α Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Clinical Trial Protocol: IMCL CP15-0806. 2015.
36. Bender R, Beckmann L, Lange S. Biometrical issues in the analysis of adverse events within the benefit assessment of drugs. Pharm Stat. 2016.
37. Bender R, Lange S. Analyse unerwünschter Ereignisse bei Überlebenszeitdaten – Probleme und Methoden – Kolloquium Statistische Methoden in der empirischen Forschung. IQWiG, 2014.
38. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):415-423.

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 ¹⁷] – 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

¹⁷ 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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.10.2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	963.147
3	FT=OLARATUMAB	3
4	FT=LARTRUVO	0
5	FT=(IMC-3G3 OR IMC3G3)	5
6	FT=(LY3012207 OR LY 3012207)	0
7	3 TO 6	5
8	CT DOWN SARCOMA	844
9	FT=SARCOMA?	1.183
10	8 OR 9	1.420
11	7 AND 10	2
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 55811687 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.10.2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [19]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
12	ME60	26.504.477
13	FT=OLARATUMAB	7
14	FT=LARTRUVO	0
15	FT=(IMC-3G3 OR IMC3G3)	10
16	FT=(LY3012207 OR LY 3012207)	0
17	13 TO 16	15
18	CT DOWN SARCOMA	124.510
19	FT=SARCOMA?	109.559
20	18 OR 19	163.013

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
21	17 AND 20	5
22	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.775
23	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	420.184
24	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.171
25	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	104.720
26	CT=RANDOMIZATION	87.605
27	CT=DOUBLE BLIND STUDY	136.230
28	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	26.003
29	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	11.263
30	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.207
31	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.494
32	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.356
33	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	239
34	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	6.750
35	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	71.839
36	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	47.671
37	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.544.634
38	(28 TO 36) AND 37	38.557
39	22 TO 27 OR 38	700.155
40	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	420.184
41	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	452.669
42	PLACEBO/(TI; AB; CT)	179.574
43	40 TO 42	717.464
44	21 AND 39	1
45	21 AND 43	1
46	44 OR 45	1
a: Suchschritt 1-11: Siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	05.10.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [19]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
47	EM74	28.344.063
48	CT=OLARATUMAB	60
49	FT=OLARATUMAB	55
50	FT=LARTRUVO	0
51	FT=(IMC-3G3 OR IMC3G3)	40
52	FT=(LY3012207 OR LY 3012207)	1
53	48 TO 52	70
54	CT DOWN SARCOMA	153.343
55	FT=SARCOMA?	124.097
56	54 OR 55	186.225
57	53 AND 56	20
58	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	213.864
59	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	429.335
60	CT=OPEN STUDY	24.243
61	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	22.742
62	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	23.043
63	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	962
64	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	55.246
65	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	24.770
66	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.248
67	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	8.048
68	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	143.461
69	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	68.680
70	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.259.108
71	(61 TO 69) AND 70	97.953
72	58 TO 60 OR 71	562.978
73	RANDOM?/(TI; AB)	1.111.020

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
74	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	378.355
75	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	171.747
76	73 TO 75	1.341.027
77	57 AND 72	9
78	57 AND 76	7
79	77 OR 78	11
80	CCTR93; ME60; EM74	55.811.687
81	11 OR 46 OR 79	14
82	check duplicates: unique in s=81	12
83	79 AND 82	9
a: Suchschritt 12-46: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.10.2016
Suchstrategie	OLARATUMAB OR LARTRUVO OR LY3012207 OR LY 3012207 OR IMC-3G3 OR IMC3G3 [Search Terms]
Treffer	14

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTndl!-410093236
Datum der Suche	05.10.2016
Suchstrategie	OLARATUMAB OR LARTRUVO OR LY3012207 OR LY 3012207 OR IMC-3G3 OR IMC3G3
Treffer	38

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.10.2016
Suchstrategie	OLARATUMAB OR LARTRUVO OR LY3012207 OR LY 3012207 OR IMC-3G3 OR IMC3G3
Treffer	15

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	05.10.2016
Suchstrategie	OLARATUMAB [Title] OR LARTRUVO [Title] OR LY3012207 [Title] OR LY 3012207 [Title] OR IMC-3G3 [Title] OR IMC3G3 [Title] OLARATUMAB [Active Substance] OR LARTRUVO [Active Substance] OR LY3012207 [Active Substance] OR LY 3012207 [Active Substance] OR IMC-3G3 [Active Substance] OR IMC3G3 [Active Substance] OLARATUMAB [Product name/code] OR LARTRUVO [Product name/code] OR LY3012207 [Product name/code] OR LY 3012207 [Product name/code] OR IMC-3G3 [Product name/code] OR IMC3G3 [Product name/code] OLARATUMAB [Textfelder] OR LARTRUVO [Textfelder] OR LY3012207 [Textfelder] OR LY 3012207 [Textfelder] OR IMC-3G3 [Textfelder] OR IMC3G3 [Textfelder]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Nicht zutreffend	-

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>		
1	Eli Lilly and Company. 22-1-2014. ClinicalTrials.gov: A Study of IMC-3G3 in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710	Studienpopulation
2	Eli Lilly and Company. 13-2-2014. ClinicalTrials.gov: A Study of Liposomal Doxorubicin With or Without IMC-3G3 in Platinum-refractory or Resistant Advanced Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913835	Studienpopulation
3	Eli Lilly and Company. 22-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced Soft Tissue Sarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659020	Intervention
4	Eli Lilly and Company. 22-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Soft Tissue Sarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783599	Studientyp
5	Eli Lilly and Company. 22-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab Alone and in Combination With Standard Chemotherapies in Children With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677116	Studienpopulation
6	Eli Lilly and Company. 14-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab and Doxorubicin in Participants With Advanced Soft Tissue Sarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326025	Studientyp
7	Eli Lilly and Company. 28-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab in Japanese Participants With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377752	Studientyp
8	Eli Lilly and Company. 1-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Paclitaxel/Carboplatin With or Without IMC-3G3 in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918203	Studienpopulation
9	ImClone LLC. 27-6-2011. ClinicalTrials.gov: Study of IMC-3G3 in Patients With Tumors That Are Not Responding to Standard Therapies or No Therapy is Available. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768391	Studientyp
10	ImClone LLC. 8-2-2012. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of IMC-3G3 in Japanese Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199822	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	ImClone LLC. 25-2-2013. ClinicalTrials.gov: A Study of IMC-3G3 in Previously Treated Patients With Unresectable and/or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316263	Studienpopulation
12	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) ImClone LLC. 15-9-2014. ClinicalTrials.gov: Ramucirumab or Anti-PDGFR Alpha Monoclonal Antibody IMC-3G3 in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895180	Studienpopulation
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>		
-	-	
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
13	Acerta Pharma, B. 14-5-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Studienpopulation
14	Boehringer Ingelheim AB. 23-12-2005. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy (RE-LY) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003894-26	Studienpopulation
15	Boehringer Ingelheim AB. 20-11-2008. ClinicalTrialsRegister.eu: RELY-ABLE long term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed the RE-LY trial and a cluster randomised trial to assess the effect of a knowle.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005248-17	Studienpopulation
16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 16-11-2005. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Two-Arm, Multicenter, Open-Label Phase III Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 70 mg Twice Daily or 140 mg Once Daily in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia in Acce.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001169-32	Studienpopulation
17	Celgene Corporation. 18-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	Studienpopulation
18	CharitÄ© University medicine Berlin. 1-6-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: NEUORIMPA - Intraarticular Application of Opioids in Chronic Arthritis of the knee joint. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000538-31	Studienpopulation
19	Eli Lilly and Company. 8-10-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Multiple Subcutaneous Doses of LY2127399, an Anti-BAFF Human Antibody, in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007459-28	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	Eli Lilly and Company. 6-4-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind Comparison of LY2140023 and Aripiprazole in Patients with DSM-IV-TR Schizophrenia Followed by Open-Label Treatment with LY2140023. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023550-36	Studienpopulation
21	Eli Lilly and Company. 8-6-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022207-22	Studienpopulation
22	Eli Lilly and Company. 18-2-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LY2127399 in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA) who had an .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022205-17	Studienpopulation
23	Eli Lilly and Company. 23-2-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of LY2127399 in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) with or without Background Dis.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022206-40	Studienpopulation
24	Eli Lilly and Company. 18-2-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of LY2127399 in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022208-36	Studienpopulation
25	Eli Lilly and Company. 4-4-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study of LY2409021 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023231-42	Studienpopulation
26	Eli Lilly and Company. 29-7-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/Randomized Phase 2 Study to Evaluate LY3039478 in Combination with Dexamethasone in T-ALL/T-LBL Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005024-10	Studienpopulation
27	Eli Lilly and Company. 28-6-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study of Olaratumab as a Single Agent and in Combination with Doxorubicin, Vincristine/Irinotecan, or High-dose Ifosfamide in Pediatric Patients with Relapsed.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005721-39	Studienpopulation
28	Ergomed Clinical Research Limited. 22-6-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Center Phase I/IIa Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Multiple Doses of Oral Tasidotin HCL in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive Non-.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000124-15	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 3-3-2005. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study with Gefitinib (sequentially) following Gemcitabine/Cisplatin as induction regimen for patients with stage IIIA N2 NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001332-23	Studienpopulation
30	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 1-12-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: NAI114373: A Phase III international, randomized, double-blind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 75 mg of .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021621-12	Studienpopulation
31	INSTITUT CURIE. 8-2-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de phase II d'Évaluation de la toxicité et de l'efficacité d'un traitement par Tacrolimus (Prograf®) chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B ou T. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017269-49	Studienpopulation
32	Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. 17-8-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13	Studienpopulation
33	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA. 5-6-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II TRIAL OF BORTEZOMIB (VELCADE) IN COMBINATION WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA OR SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA. A MULTICENTER STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003495-35	Studienpopulation
34	Janssen-Cilag International NV. 24-1-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Studienpopulation
35	Lipid Pharmaceuticals ehf. 19-4-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: L'esi sem h'alyf. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018761-35	Studienpopulation
36	Lybar a.s. 27-6-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical study phase III evaluating the efficacy of Diffusil H Forte spray. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002478-76	Studienpopulation
37	Merck Sharp & Dohme Corp., a.s.o.M.&Co.I. 23-10-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: An Observational Follow-Up Study for: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) to Reduce the Risk of Fracture in Osteoporosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001526-26	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	MorphoSys AG. 30-12-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Single Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 Combined with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	Studienpopulation
39	Novartis Pharma Services AG. 15-11-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, blinded study to assess the safety and efficacy of pasireotide LAR vs. octreotide LAR in patients with active acromegaly. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001972-36	Studienpopulation
40	Novartis Pharma Services AG. 5-1-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of Pasireotide (SOM230) s.c. over a 6 month treatment period in patients with de novo, persistent or recu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004111-22	Studienpopulation
41	Pharma Mar, S.A. 3-4-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase II Clinical Trial of PM01183 in BRCA 1/2-Associated or Unselected Metastatic Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006108-11	Studienpopulation
42	Pharmacyclics LLC. 25-1-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Brutonâ€™s Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004476-19	Studienpopulation
43	Pharmacyclics LLC. 11-11-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Brutonâ€™s Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Studienpopulation
44	Takeda Development Centre Europe, L. 31-5-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Double-Blind Phase 4 Study to Evaluate the Safety and Proportion of Subjects With Fistula Healing in 2 Dose Regimens of Entyvio (Vedolizumab IV) in the Treatment of Fistulizing Crohnâ€™s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000852-12	Studienpopulation
45	ULB - UnitÃ© de Recherche en Lymphologie. 8-7-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: The occlusion pressure of superficial lymphatics in the upper extremity of healthy volunteers: A Near infrared lymphofluoroscopy approach. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002501-38	Studienpopulation
<i>PharmNet.Bund</i>		
-	-	
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i> : Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i> : Start Date		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-36 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 4-36 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie I5B-IE-JGDG nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Doxorubicin mit oder ohne einen humanen Anti-PDGFR α monoklonalen Antikörper (IMC-3G3, Olaratumab) zur Behandlung von fortgeschrittenem Weichgewebesarkom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienpatient) Verblindung: offen Studienhorizont: n.a. da ereignisgesteuert Design: zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: Ib/II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokoll Version 3.0: <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des angenommenen medianen PFS im Kontroll-Arm von 1,5 zu 2 Monaten • Erhöhung der Stichprobengröße von 120 auf 130 Studienpatienten zur besseren Einbindung der Zensurierung in die Analyse des PFS und OS. Folglich Erhöhung der Anzahl an Studienzentren von 10-15 auf 18-25 Protokoll Version 4.0: <ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer Interimsanalyse zur Unterstützung des Sponsors in der strategischen Planung und Ressourcenbereitstellung Protokoll Version 5.0: <ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung des Zeitpunktes der finalen PFS-Analyse • Finale OS-Analyse 2 Jahre nachdem der letzte Studienpatient die Behandlung begonnen hat oder nach Eintreten von 91 Ereignissen, je nach dem was später auftritt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der sekundäre Endpunkt, welcher die Bewertung der Assoziation zwischen PDFGRα Expression und klinischem Ergebnis bewertet, wird zum exploratorischen Endpunkt, zur besseren Ausrichtung der bestehenden exploratorischen Endpunkte • Geänderter Text hinsichtlich längerem Abstand radiologischer Tumorerfassung nach dem Data-Cut-Off der Primäranalyse (von alle sechs Wochen auf alle zwölf Wochen) <p>Protokoll Version 6.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienpatienten des Kontroll-Arms ist nach Progression die Monotherapie mit Olaratumab erlaubt • Kontinuierlicher Zugriffszeitraum für Studienpatienten, die immer noch behandelt wurden, wenn das Studienende eintritt, ist vorgesehen <p>Protokoll Addendum I5B-IE-JGDG (IMCL CP15-0806) MSKCC (Version 1.0):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical Trial Protocol Addendum 1, IMCL CP15-0806: Memorial Sloan Kettering: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentrum-/ Prüfarzt-spezifisches Addendum ○ Zusätzliche Analysen <p>Parexel Informatics Medical Imaging Services, Independent Review Charter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachträgliche unabhängige Bewertung des PFS
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung > 3 Monate • Histologisch oder zytologisch bestätigtes, malignes Weichgewebesarkom • Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1.) • Normale Koagulation: <ul style="list-style-type: none"> ○ INR $\leq 1,5$ ○ Partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ • Normale hämatologische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1500 \mu\text{L}$ ○ Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dL}$ ○ Thrombozytenzahl von $100.000/\mu\text{L}$ • Normale hepatische Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$ ○ AST und ALT $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ • Renale Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ○ Serumkreatinin $\geq \text{ULN}$, GFR $\geq 45 \text{ mL/min}$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS von 0-2 bei Studieneintritt • Linksventrikuläre Auswurfraction zur Baseline $\geq 50\%$ • Ausreichend von einer Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie erholt (UE-Grad nach NCI-CTCAE Version 4.0 ≤ 1) • Patienteninformation und Einwilligungserklärung liegt unterschrieben vor • Einhalten des Studienablaufs • Verwendung adäquater Empfängnisverhütung vor Studieneintritt und für die Dauer der Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch- oder zytologisch bestätigtes Kaposi-Sarkom • Unbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems • Vorbehandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Doxorubicin ○ Daunorubicin ○ Idarubicin ○ und/oder andere Anthrazykline und Anthracendione (z. B. Mitoxantron) • oder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapie mit jedem Wirkstoff der auf den PDGF oder den PDGFR abzielt ○ Vorgegangene Strahlentherapie des mediastinalen/perikardialen Bereichs ○ Gleichzeitig erhaltene Behandlung mit anderen antineoplastischen Therapien, einschließlich anderer Chemo-, Immun-, Hormon- und Strahlentherapie, Chemoembolisation, zielgerichteter Therapie mit Prüfarzneimitteln oder mit einem nicht zugelassenen Medikament oder Gerät innerhalb von 4 Wochen vor Studieneintritt ○ Bekannte Allergie gegen einen beliebigen Bestandteil der Studienmedikation ○ Instabile Angina Pectoris, Angioplastie, Koronarstents oder Myokardinfarkt sechs Monate vor Studieneintritt; ○ Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) ○ Schwanger oder stillend
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung:</u> Multizentrische Studie durchgeführt in 16 Studienzentren in den USA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Auflistung der Orte:</u> Arizona, Kalifornien, Colorado, Florida, Georgia, Illinois, Minnesota, Missouri, New York, North Carolina, Ohio, South Carolina, Tennessee, Texas, Washington, Wisconsin
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Arm A: Interventions-Arm <u>Zyklen 1-4:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8 eines 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m² (Tag 1) <u>Zyklen 5-8:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8 von einem 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m² (Tag 1) • Nach Ermessen des Prüfarztes Gabe von Dexrazoxan im Verhältnis 10:1 mit Doxorubicin an Tag 1 vor der Doxorubicin-Infusion erlaubt <u>Alle folgenden Zyklen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8 eines 21-Tage-Zyklus) Arm B: Kontroll-Arm <u>Zyklen 1-4:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m² (Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus) <u>Zyklen 5-8:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin (i. v.) 75 mg/m² (Tag 1) • Nach Ermessen des Prüfarztes Gabe von Dexrazoxan im Verhältnis 10:1 mit Doxorubicin an Tag 1 vor der Doxorubicin-Infusion erlaubt <u>Krankheitsprogression oder Chemotherapie-bezogene Toxizität, die zu jeder Zeit zu einem Abbruch führen:</u> Studienpatienten des Kontroll-Arms, die während oder nach Abschluss der Behandlung mit Doxorubicin progredient waren, duften nach Ermessen des Prüfarztes nach Progression Olaratumab als Monotherapie erhalten. <u>Alle folgenden Zyklen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Olaratumab (i. v.) 15 mg/kg (Tag 1+8 eines 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	Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> • PFS Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • Veränderung der Tumorgröße • UE

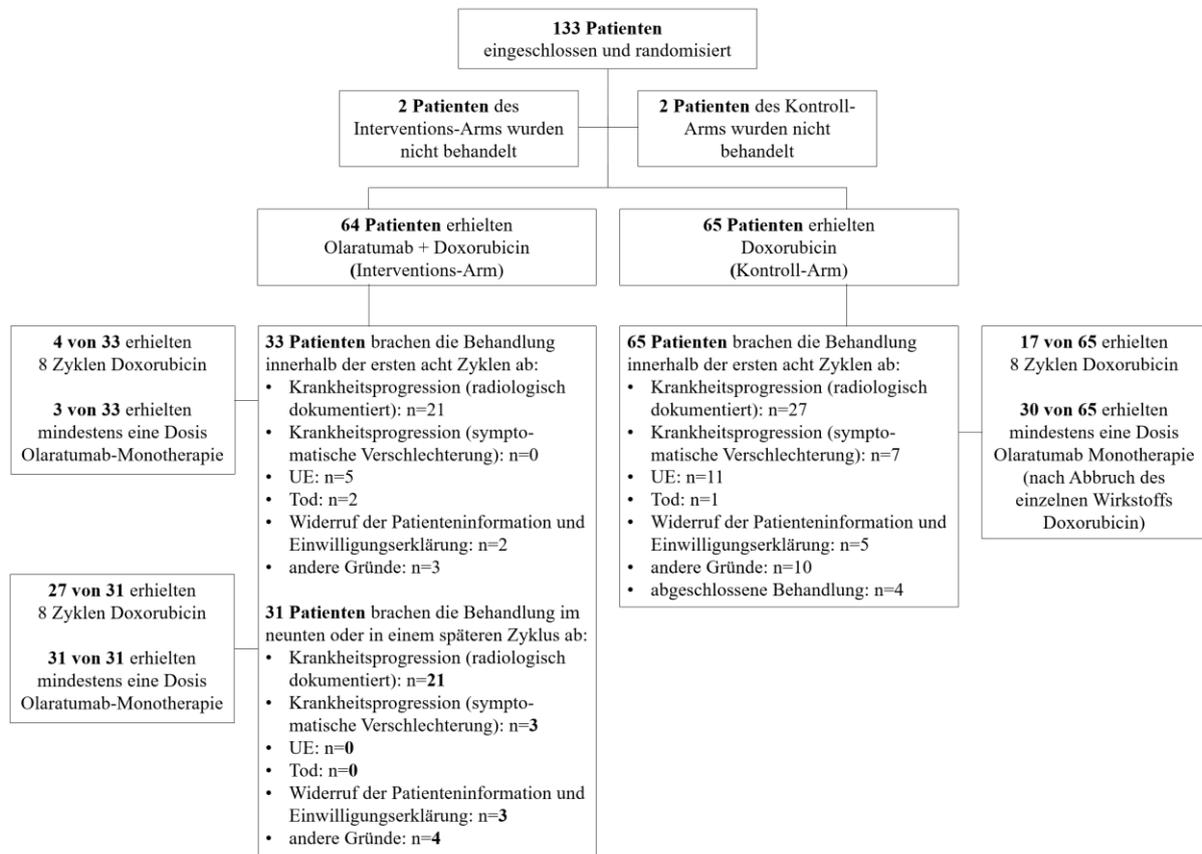
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakodynamische Analyse von PDGF, VEGF und anderen Faktoren die auf den PDGFRα einen Einfluss haben • Analyse von Tumormarkern, die einen Einfluss auf den PDGFRα haben • Weitere Analysen von Biomarkern, klinischen Faktoren und klinischen Ereignissen werden durchgeführt <p>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte:</p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle 6 Wochen; Bewertung ist nicht am ersten Tag des Zyklus erforderlich • Bei Studienpatienten, die nicht nach dem Data-Cut-Off der Primäranalyse progredient waren, Imaging alle 12 Wochen oder gemäß Good Clinical Practice (je nach dem welches Zeitintervall kürzer ist) <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte bei Erreichen von 91 Todesfällen <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle 6 Wochen <p>Veränderung der Tumorgröße:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle sechs Wochen; Bewertung ist nicht am ersten Tag des Zyklus erforderlich • Bei Studienpatienten, die nicht nach dem Data-Cut-Off der Primäranalyse progredient waren, Imaging alle 12 Wochen oder gemäß Good Clinical Practice (je nach dem welches Zeitintervall kürzer ist) <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung mindestens alle drei Wochen, 30 Tage nach letzter Dosis, End-of-study-Follow-up, ggf. Extended Follow-up • Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 17.1), der System Organ Class und der Preferred Term zusammengefasst <p>Definitionen:</p> <p>PFS: Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache</p> <p>OS: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p>ORR: Anteil von Patienten mit partiellem oder vollständigem Ansprechen von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression/Rezidiv.</p> <p>Veränderung der Tumorgröße: Maximale Reduktion gemessen von der Baseline eines</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpatienten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von ca. 130 Studienpatienten (65 Studienpatienten pro Behandlungsarm) PFS: 110 PFS-Ereignisse; basiert auf Annahme einer 50 %-igen Verbesserung des PFS (Hazard Ratio (HR)=0,67) (Teststärke=80 %; zweiseitiges Signifikanzniveau=0,20)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Protokoll Version 4.0: Interimsanalyse der Wirksamkeit nach mindestens 80 aufgetretenen PFS-Ereignissen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels des Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mittels Anwendung eines dynamischen Minimierungs-Algorithmus mit einem Wahrscheinlichkeitsfaktor von 0,8 und vier prä-definierten Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • PDGFRα Expression (positiv (IHC) vs. negativ (IHC)) • Anzahl an Vortherapien (0 vs. ≥ 1) • Histologischer Tumortyp (LMS vs. Synovialsarkom vs. andere Subtypen) • ECOG-PS (0-1 vs. 2)
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	Randomisierung durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).
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?	Erstellung der Randomisierungsliste erfolgte mit Hilfe des Interactive Voice Response System (IVRS)
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?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet* *Bewertung des PFS sowohl durch den Prüfarzt (Hauptanalyse), als auch durch den verblindeten Independent Review.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>PFS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Dauer des PFS anhand von Kaplan-Meier-Kurven • Gruppenvergleich mittels stratifiziertem Log-Rank-Test • Zusätzlich unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test • HR Bestimmung anhand des Cox-Regression Modells <p><u>OS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung der Dauer des OS anhand von Kaplan-Meier-Kurven • Gruppenvergleich mittels stratifizierten Log-Rank-Test • Zusätzlich unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test • HR-Bestimmung mittels Cox-Regression Modell
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Allgemeine Analysen:</u></p> <p><u>PFS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Independent Review <p><u>OS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zensierung zum Zeitpunkt einer neu beginnenden antineoplastischen Therapie • <u>Analyse 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zensierung zum Zeitpunkt einer beginnenden, ausgewählten post-Studien antineoplastischen Therapie (Pazopanib, Eribulin, Gemcitabin+Docetaxel, Doxorubicin und Trabectedin)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n=133 A: n=66 B: n=67</p> <p>b) Gesamt: n=129 A: n=64 B: n=65</p> <p>c) Gesamt: n=133 A: n=66 B: n=67</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>A: Abbruch der Behandlung innerhalb der ersten acht Zyklen: n=33</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression (radiologisch dokumentiert): n=21 • Krankheitsprogression (symptomatische Verschlechterung): n=0 • UE: n=5 • Tod: n=2 • Widerruf der Patienteninformation und Einwilligungserklärung: n=2 • Andere Gründe: n=3 <p>A: Abbruch der Behandlung im neunten oder in einem späteren Zyklus: n=31</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression (radiologisch dokumentiert): n=21 • Krankheitsprogression (symptomatische Verschlechterung): n=3 • UE: n=0 • Tod: n=0 • Widerruf der Patienteninformation und Einwilligungserklärung: n=3 • Andere Gründe: n=4 <p>B: Abbruch der Behandlung innerhalb der ersten acht Zyklen: n=65</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression (radiologisch dokumentiert): n=27 • Krankheitsprogression (symptomatische Verschlechterung): n=7 • UE: n=11 • Tod: n=1 • Widerruf der Patienteninformation und Einwilligungserklärung: n=5 • Andere Gründe: n=10 • Abgeschlossene Behandlung: n=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 06. Oktober 2010</p> <p>Primärergebnis (PFS) Data-Cut-Off: 15. August 2014</p> <p>Finaler Data-Cut-Off: 16. Mai 2015</p> <p>Studienende: Gemäß Protokoll ist die Studie beendet (Study completion). Einzelne Patienten erhalten noch eine Olaratumab-Therapie.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010.		

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



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 4-37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie I5B-IE-JGDG

Studie: I5B-IE-JGDG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht I5B-IE-JGDG [2]	A
Studienprotokoll I5B-IE-JGDG [35]	B
Studienregistereintrag I5B-IE-JGDG clinicaltrials.gov: NCT01185964 [29]; ICTRP: NCT01185964 [31]	C
Publikation Tap et al., 2016 [34]	D

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:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, D

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:

A, B

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

ja **unklar** **nein**

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

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

Patient:

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, D

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

ja nein

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

A, B

Es erfolgte eine Interimsanalyse vom Gesamtüberleben. Diese hat jedoch keinen Einfluss auf die finale Auswertung der Studie I5B-IE-JGDG. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse fortgesetzt und nicht abgebrochen. Das Verzerrungspotenzial wird hiervon nicht beeinflusst.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

Die Randomisierung der Studienpatienten erfolgte mittels eines Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System). Sowohl die Studienpatienten als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Ergebnisse der Studie wurden ergebnisunabhängig berichtet. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar dargestellt. Es sind uns keine weiteren Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotenzial mit relevantem Ausmaß beeinflussen könnten, so dass das Verzerrungspotenzial der Studie I5B-IE-JGDG insgesamt als niedrig eingestuft werden kann.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studienpatienten des Interventions-Arms konnten ohne Vorliegen einer Tumorprogression oder Abbruchkriterien mit einer Olaratumab-Monotherapie weiterbehandelt werden, die Patienten des Kontroll-Arms konnten nach Progression eine Monotherapie mit Olaratumab erhalten. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies zu einer bedeutsamen Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben führt.

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

Das Gesamtüberleben war der sekundäre Endpunkt der Studie und zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert und die Berichterstattung fand ergebnisunabhängig statt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben kann somit als niedrig angesehen werden.

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

A, B, C, D

Bei der Studie 15B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

Gemäß des Studienberichtes war das Studienteam von Lilly hinsichtlich der Aggregation der Wirksamkeitsdaten sowie hinsichtlich des Reviews der zusammenfassenden Berichte vor der Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens, verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D

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

A, B, D

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

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Einstufung des Verzerrungspotentials:
PFS (Prüfärzte): hoch

Begründung für die Einstufung in hoch: Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde von den behandelnden Prüfärzten unverblindet erhoben und unter Berücksichtigung der RECIST Kriterien erfasst. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Aufgrund der unverblindeten Erhebung des Progressionsfreien Überlebens kann für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Independent Review)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie ISB-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

Gemäß des Studienberichtes war das Studienteam von Lilly hinsichtlich der Aggregation der Wirksamkeitsdaten sowie hinsichtlich des Reviews der zusammenfassenden Berichte vor der Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens, verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials:
PFS (Independent Review): niedrig

Begründung für die Einstufung in niedrig: Aufgrund einer nachträglichen Anforderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde die Bildgebung ein zweites Mal ausgewertet, diesmal als zentrale Auswertung durch unabhängige Radiologen. Die Ergebnisse dieses sogenannten Independent Review sind insgesamt konsistent mit der vom Protokoll vorgesehenen Auswertung des PFS durch den Prüfarzt und bestätigen die Validität dieser Ergebnisse. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfolgte adäquat. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

aDie Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA™ Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarzten auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

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

A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

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

A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, D

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA™ Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarmen auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE, die zum Abbruch des Studienmedikamentes führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, D

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA™ Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarzten auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE, die zum Tod führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRATM Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarmärzten auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE CTCAE-Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie I5B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, D

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRATM Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarzten auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE Grad ≥ 3 , die bei $\geq 5\%$ der Studienpatienten auftreten: Neutropenie, Anämie, febrile Neutropenie, Fatigue, Muskelschmerzen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Thrombozytopenie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B, C, D

Bei der Studie 15B-IE-JGDG handelt es sich um eine offene Phase-Ib/II-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, D

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

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA™ Version 17.1) anhand von System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population und wird als konservative Auswertungsmethode für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als geeignet eingeschätzt. Es konnten weder sonstige verzerrende Aspekte noch eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Da es sich bei der Studie I5B-IE-JGDG jedoch um eine offene Phase-Ib/II-Studie handelt und neben den Prüfarmen auch die Studienpatienten die Gruppenzugehörigkeit kannten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund kann von einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial derjenigen unerwünschten Ereignisse, deren Auswertung auf objektiv messbaren Laborparametern beruht ist hingegen als niedrig einzustufen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
