

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)

Norgine GmbH

Modul 4 A

*Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten
Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren
mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	36
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	36
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	38
4.2.5.2.3.1 Morbidität	38
4.2.5.2.3.2 Sicherheit (inkl. Überleben)	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	78
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1	Morbidität – RCT	83
4.3.1.3.1.2	Sicherheit (inkl. Überleben) – RCT.....	91
4.3.1.3.1.3	Subgruppenanalysen – RCT	122
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	128
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	129
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	129
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	129
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	130
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	130
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	133
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	134
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	137
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	138
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	148
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	148
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	148
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	149
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	149
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	149
4.6	Referenzliste.....	150

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	157
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	160
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	162
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	163
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	168
Studie COG ACCL0431	169
Studie SIOPEL 6	180
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	198
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen und ergänzende Analysen.....	212

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick des Studienprogramms zu Pedmarqsi®	15
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6....	20
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	27
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline	36
Tabelle 4-6: ASHA-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern.....	39
Tabelle 4-7: Brock-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern.....	40
Tabelle 4-8: Liste der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen in den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6	48
Tabelle 4-9: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6	50
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der COG ACCL0431 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der SIOPEL 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Begleitende Medikamente und andere Chemotherapien	72
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hörverlust.....	83

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hörverlust in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431.....	88
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Jeweilige Hörtests) – Studie COG ACCL0431 (deskriptive Darstellung)	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6	89
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	91
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431	93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431	94
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6.....	95
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6	96
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	97
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population).....	102
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)	104
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)	107
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population).....	108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (moderat) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)	110
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (moderat) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)	111
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)	113
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)	115

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population, deskriptiv)....	118
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)	119
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population).....	121
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population, deskriptiv)	121
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6	124
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie COG ACCL0431.....	125
Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIOPEL 6	126
Tabelle 4-50: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien – RCT	128
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	132
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	134
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	137
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	137
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431.....	141
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6	143
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	148
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COG ACCL0431	169

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIOPEL 6..... 180
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für
die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 199

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Anwendung von Grad 1 bis 4 der Brock-Skala auf den Hörbereich für Sprachverstehen anhand der Sprachfrequenzen und -klänge der deutschen Sprache (modifiziert nach Fördergemeinschaft gutes Hören [FGH]).....	41
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie COG ACCL0431.....	74
Abbildung 4-4: Schematisches Studiendesign der Studie SIOPEL 6	76
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431	95
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6	97
Abbildung 4-7: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie COG ACCL0431	179
Abbildung 4-8: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIOPEL 6.....	196

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Auditory Brainstem Response (auditorische Hirnstammreaktion)
AdEERS	Adverse Event Expedited Reporting System
AFP	Alpha-Fetoprotein
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
BAER	Brainstem auditory evoked response (auditorische hirnstammevozierte Reaktion)
BSC	Bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care)
CIHL	Cisplatin-induced hearing loss (Cisplatin-induziertem Hörverlust)
CINECA	Consorzio Interuniversitario
CIS	Cisplatin
CMH-test	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
COG	Children's Oncology Group
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CRCTU	Cancer Research Clinical Trials Unit
Ct.gov	Clinicaltrials.gov
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dB	Dezibel
dBA	A-Bewertung des Schallpegels (dB)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DPOAE	Distortion product otoacoustic emissions (otoakustische Verzerrungsproduktstörung)
DSMC	Data Safety Monitoring Committee
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EFS	Event-Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EUCTR	EU Clinical Trials Register

FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HB	Hepatoblastom
HL	Hearing Level (Hörniveau)
Hz/kHz	Hertz/Kilohertz
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	International Data Monitoring Committee (internationaler Datenüberwachungsausschuss)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte ITT
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NOS	Not otherwise specified
OAE	Otoacoustic emissions (otoakustische Störungen)
OLT	Orthotopen Lebertransplantation
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (progressiver Erkrankung)
PLADO	Cisplatin (=platinol) and doxorubicin
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRETEXT	Pre-treatment Tumor Extension
PTA	Pure-Tone Audiometry (Reintonaudiometrie)
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PVC	Polyvinylchlorid
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDE	Remote Data Entry (elektronische Ferndatenerfassung)
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Stable Disease (stabiler Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch

SIOPEL	International Childhood Liver Tumor Strategy Group
SMN	Subsequent Malignant Neoplasm (Sekundärmalignom)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
SR-HB	Standardrisiko-HB
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STS	Sodium Thiosulfate (Natriumthiosulfat)
SUE	Schwerwiegendes UE
TEOAE	Transient evoked otoacoustic emissions (transitorisch evozierte otoakustische Störungen)
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UHF	Ultra-high frequency (Ultra-Hochfrequenz)
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
VRA	Visual reinforcement audiometry (Ablenkaudiometrie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Kurzzusammenfassung

Ototoxizität ist eine schwerwiegende Komplikation im Rahmen der CIS-Chemotherapie. Die Mehrzahl (60 %) der aufgrund ihrer Krebserkrankung mit CIS behandelten Kinder und Jugendlichen entwickeln im Verlauf ihrer Behandlung eine Form des permanenten Hörverlusts - mit vielfältigen und schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen hat insbesondere für Kinder, die sich vor oder in der Phase des Spracherlernens befinden, signifikante und möglicherweise unumkehrbare Auswirkungen auf die Sprachentwicklung und in der Folge die soziale Partizipation. Jugendliche mit erworbenem Hörverlust und zuvor normalem Hörvermögen leiden häufig unter schwerwiegenden sozialen und emotionalen Problemen. CIS-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet somit auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität.

Da viele lokalisierte solide Tumore mit einer Chemotherapie auf CIS-Basis hohe Überlebensraten haben, ist es von entscheidender Bedeutung, dass das Auftreten eines Hörverlusts von Beginn der Behandlung an verhindert wird. Pedmarqsi[®] ist das bislang erste und einzige bei der Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) und Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie. Pedmarqsi[®] reduziert das Risiko für einen CIS-induzierten Hörverlust um bis zu 46 % - ohne dabei das Risiko schwerer/schwerwiegender UE zu erhöhen. Unter Pedmarqsi[®] zeigten sich außerdem keine erhöhten Raten für einen behandlungsbedingten Therapieabbruch. Die EMA bestätigt, dass Pedmarqsi[®] einen CIS induzierten Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit bestimmten Krebsarten verhindert. Pedmarqsi[®] stellt somit die erste klinisch bedeutsame Behandlungsoption in dieser vulnerablen Patientenpopulation dar und trägt dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insbesondere in Bezug auf ihre kognitiven Fähigkeiten entfalten können.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Pedmarqsi[®] zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin (CIS)-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten¹ im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Tumoren gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [1; 2] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) einer bestmöglichen unterstützenden Therapie (Best Supportive Care, BSC).

Zulassung

Für Pedmarqsi[®] wurde am 6. Februar 2020 eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) gemäß Artikel 30 der Europäischen Kommission (European Commission, EC) Nr. 1901/2006 im Rahmen des zentralisierten Verfahrens gemäß Artikel 31 der EC Nr. 1901/2006 bei der EMA beantragt und im Zuge der Zulassung am 26.05.2023 erteilt.

Pedmarqsi[®] ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung einer CIS-induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren [3].

Die EMA hat bei ihrer Zulassungsempfehlung darauf hingewiesen, dass der durch CIS-verursachte Hörverlust ein wichtiges klinisches Problem sei und es derzeit keine Behandlungsmöglichkeiten gibt [3].

Datenquellen

Der Evidenzkörper von Pedmarqsi[®] beruht auf den pivotalen Phase-III-Studien der Children's Oncology Group (COG): COG ACCL0431 und der International Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL): SIOPEL 6.

Bei der Studie COG ACCL0431 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 16 g/m² STS+CIS (äquivalent zu 10,2 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi[®]) vs. CIS allein. Die Studie COG ACCL0431 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität unabhängig des Tumortyps und Krankheitsstadiums zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit unterschiedlichen Tumorarten und Risikogruppen. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag im CIS+STS-Arm bei 3,0 und im CIS-Arm bei 4,0; dies entspricht der Anzahl der tumorabhängigen CIS-Behandlungszyklen. Die Dauer der Behandlung war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Follow-up-Untersuchungen wurden bis zu zehn Jahre nach Studieneintritt vorgenommen [4].

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi[®] zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines Standardrisiko-Hepatoblastoms (SR-HB) eine CIS-Chemotherapie erhalten. Die Dosierung von Pedmarqsi[®] erfolgte abhängig vom Körpergewicht: > 10 kg: 20 g/m² STS; ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg: 15 g/m² STS; < 5 kg: 10 g/m² STS (äquivalent zu 12,8; 9,6 bzw. 6,4 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi[®]). Die Studie SIOPEL 6 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität- und das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Behandlungs- und Risikogruppen zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren mit lokalisiertem

Hepatoblastom. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag für beide Arme jeweils bei 6,0; dies entspricht der Anzahl der tumorabhängigen CIS-Behandlungszyklen. Die Behandlungsdauer war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Präoperativ wurden vier CIS-Zyklen durchgeführt, gefolgt von zwei weiteren postoperativen CIS-Zyklen. Patienten sollten bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende regulär nachverfolgt werden. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden die Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den nationalen Richtlinien durchgeführt [5].

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 konnten jeweils in beiden Studienarmen bei Bedarf weitere supportive BSC-Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählten u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum, der Einsatz von Anti-Emetika sowie regelmäßige audiometrische Kontrollen vor jedem (COG ACCL0431) bzw. jedem zweiten (SIOPEL 6) CIS-Zyklus [6-12].

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Tabelle 4-12) identifizierten keine weiteren Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trials, RCTs) wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Tabelle 4-1: Überblick des Studienprogramms zu Pedmarqsi®

Studie	Anzahl randomisierter Patienten	Alter ^a Median (Min; Max)	Anzahl der Zyklen Median (Min; Max)	Primärer Endpunkt	Tumortypen
COG ACCL0431					
CIS+STS*	61	10,7 Jahre (1,05; 17,95)	3,0 (1; 6)	Hörverlust (ASHA-Kriterien)	Keimzelltumor, HB, Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom, andere Malignome, die mit einer CIS-Chemotherapie behandelt werden sollten
CIS	64	8,3 Jahre (1,19; 17,84)	4,0 (1; 8)		
SIOPEL 6					
CIS+STS*	57	12,8 Monate (1,2; 98,6)	6,0 (4; 8)	Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1)	SR-HB
CIS	52	13,4 Monate (3,0; 70,2)	6,0 (2; 10)		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: In SIOPEL 6 wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose erfasst. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 15 Tagen nach dem schriftlichen Biopsiebericht, der die Diagnose bestätigte.</p> <p>Quellen: [4; 5; 13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie COG ACCL0431 bildet eine diverse Patientenpopulation ab. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass insgesamt nicht von einer klinisch bedeutsamen tumorprotektiven, CIS-limitierenden Wirkung von Pedmarqsi® auszugehen ist, unabhängig vom Tumortyp und dem Ausmaß der Erkrankung [3]. Daher wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier für die Studie COG ACCL0431 die vollständige Intention to Treat (ITT)-Population dargestellt, da diese – wie präspezifiziert – unabhängig des Tumortyps, des Stadiums und der Prognose den CIS-induzierten Hörverlust untersucht und somit der Versorgungsrealität von Pedmarqsi® am nächsten kommt.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden mit den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 zwei RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Zusatznutzens.

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte nach den Vorgaben für RCT in Abschnitt 4.3.1.2.2. Eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist dem Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik erfolgte für die RCT COG ACCL0431 und SIOPEL 6 anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials-Statements (CONSORT). Dieses wurde auf Basis der Studiendokumente (Studienberichte [Clinical Study Report, CSR], Statistische Analysepläne [Statistical Analysis Plan, SAP] und Studienprotokolle) erstellt [4; 5; 14-17].

Das Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien wird anhand demographischer und krankheitsspezifischer Baseline-Charakteristika beschrieben (Abschnitt 4.3.1.2.1). Patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Morbidität und Sicherheit (inkl. Überleben) werden in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben sowie die Validität der Methodik und Messinstrumente diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen [18]. CIS-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität [19-22].

Die nachfolgende Tabelle 4-2 bzw. Tabelle 4-3 beschreibt die Ergebnisse für CIS-induzierten Hörverlust ermittelt anhand der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien (COG ACCL0431) sowie der Brock-Skala (SIOPEL 6); außerdem werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse einer

Behandlung mit Pedmarqsi® im Rahmen einer CIS-Chemotherapie gegenüber einer BSC dargestellt.

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 wurde eine Reihe weiterer Endpunkte u.a. zum ereignisfreien Überleben und Tumoransprechen (u. a. Gesamtansprechen) untersucht. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde festgestellt, dass Pedmarqsi® die Anti-Tumor-Wirksamkeit der CIS-Chemotherapie nicht signifikant beeinträchtigt und onkologische Outcomes nicht negativ beeinflusst [3]. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf das o. g. Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® (Vermeidung CIS-induzierter Ototoxizität) nicht im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers vorgelegt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 26 (43 %) vs. 40 (62 %) RR: 0,69 [0,491; 0,966]; p = 0,0310	31 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Gering
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) HR: 1,79 [0,862; 3,724]; p = 0,1137	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) RR: 1,57 [0,829; 2,987]; p = 0,1592		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 59) vs. CIS (N = 64) 55 (93 %) vs. 57 (89 %) RR: 1,05 [0,938; 1,168]; p = 0,4195		
Gesamtrate SUE	CIS+STS* (N = 59) 21 (36 %)		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre).</p> <p>c: Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie COG ACCL0431 nicht systematisch erfasst.</p> <p>Quelle: [13]</p>			

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1) ^a	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 20 (35 %) vs. 35 (67 %) RR: 0,54; [0,372; 0,791]; p = 0,0015	46 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Beträchtlich
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) HR: 0,44; [0,081; 2,410]; p = 0,3291	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) RR: 0,46; [0,087; 2,388]; p = 0,3388		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 51 (96 %) vs. 49 (88 %) RR: 1,10 [0,983; 1,231], p = 0,0980		
Gesamtrate SUE ^c	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 21 (40 %) vs. 19 (34 %) RR: 1,17 [0,713; 1,914], p = 0,5376		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 1 (2 %) vs. 0 (0 %) RR: 3,17 [0,132; 76,064], p = 0,4518		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).</p>			

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<p>c: Ein SUE im CIS-Arm trat während des Follow-ups auf.</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

Hörverlust

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung [18]. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus [23; 24]. Etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust [25; 26].

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie definiert eine Abweichung von > 95 Dezibel (dB) gegenüber dem Referenzwert für ein gesundes Ohr (2 000 Hz und 0 dB) als Taubheit, d.h. einen Zustand, in dem Patienten *keinerlei* „Resttöne“ wahrnehmen können [27] – eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten ist jedoch bereits vor Erreichen dieser Schwelle festzustellen [21]. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen führt zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Konsonanten, insbesondere bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen. Dies kann subtile, aber signifikante Auswirkungen auf die Sprachwahrnehmung, -produktion und Verständlichkeit haben [22; 26; 28]. Das Entfallen von hochfrequenten Sprachklängen (s, f, th, sh, h, k und t) und Frikativ-Phonemen (z. B. /s/) beeinträchtigt die phonologische und morphologische Entwicklung insbesondere bei sehr jungen Kindern mit Hörverlust, welche noch nicht selbst sprechen oder in der Phase des Spracherlernens sind. Die Kommunikationsmöglichkeiten dieser Patienten sind damit stark beeinträchtigt, was sich ebenfalls negativ auf die soziale Teilhabe auswirkt [28]. Im Kleinkindalter kann es zudem zu einer verspäteten Diagnose kommen, sodass der Hörverlust möglicherweise bis zum Schuleintritt unbemerkt oder unbehandelt bleibt [29]. Verzögerungen in der Sprachentwicklung zu dieser Zeit können trotz angemessener Verstärkung und Sprachtherapie schwer umkehrbar sein [30].

In der primären Analyse der Studie COG ACCL0431 wurde der Anteil der Patienten mit Hörverlust erfasst. Zur Ermittlung des Hörverlusts wurde die Hörschwelle zu Baseline mit dem Follow-up vier Wochen nach Behandlungsende anhand der ASHA-Kriterien verglichen. Mittels der ASHA-Skala können bereits in frühen Stadien erste Veränderungen im Hörbereich erfasst werden. Die ASHA-Skala ist unter den ausführenden Audiologen weit verbreitet und wird von diesen genutzt, um die behandelnden Ärzte frühzeitig auf einen Hörverlust hinzuweisen [31].

In der ITT-Population der Studie COG ACCL0431 (n = 125) lag der Anteil von Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) bei 43 % (n = 26) im CIS+STS-Arm gegenüber 62 % (n = 40) im CIS-Arm (RR (95 %-KI): 0,69 (0,491; 0,966), p = 0,0310.) – somit zeigte sich ein um 31 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden [13].

In der Studie SIOPEL 6 war der primäre Endpunkt definiert als der Anteil der Patienten mit Brock-Grad ≥ 1 nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) [15]. Die Brock-Skala ist die erste pädiatrische Skala für ototoxischen Hörverlust und gibt neben dem Schweregrad, ebenfalls den Grad der zu

erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle eines ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt [3]. Den einzelnen Graden der Brock-Skala können Implikationen für den Alltag der Kinder zugeordnet werden. Es ist anzumerken, dass ein Brock-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust des Grades 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und pädagogische Betreuung. Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 kHz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Verstärkungs- oder Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit einem Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen von 2 kHz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [3; 32]. Die EMA schreibt dem primären Endpunkt im Rahmen der Zulassung eine hohe klinische Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu [3].

In der ITT-Population der Studie SIOPEL 6 (n = 109) lag der Anteil der Patienten mit Hörverlust Grad ≥ 1 (Brock-Skala) im CIS+STS-Arm bei 35 % (n = 20) im Vergleich zu 67 % (n = 35) im CIS-Arm. Das relative Risiko und das 95 %-KI betragen 0,54 (0,372; 0,791); p = 0,0015 – somit zeigte sich ein um 46 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi[®] einen Hörverlust zu erleiden [13].

Die Zielpopulation von Pedmarqsi[®] besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe. In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Sicherheit (inkl. Überleben)

Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population für COG ACCL0431 im CIS+STS-Arm bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre) und für SIOPEL 6 im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre) [4; 5].

Es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Gesamtüberleben und in den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, Schwerwiegendes UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UE. Die EMA bestätigt, dass die häufigsten im Rahmen der Pedmarqsi[®]-Behandlung auftretenden UE (Erbrechen und Übelkeit) transient sind und somit kurz nach der Infusion wieder aufhörten – die erhöhte Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen hängt sehr wahrscheinlich mit dem erhöhten Natriumspiegel (Hypernatriämie) nach der Pedmarqsi[®]-Infusion zusammen [3].

Darüber hinaus wurde im Rahmen des European Public Assessment Reports (EPAR) festgestellt, dass die beobachtete Nieren- und hämatologische Toxizität von CIS zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar war, was die Annahme stützt, dass Pedmarqsi[®] - bei einer Anwendung genau 6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion -

bevorzugt auf das auditorische System wirkt, da CIS in der Mittelohrflüssigkeit eingeschlossen wird [3].

Potenzielle Effektmodifikatoren

Alle Patienten, die ototoxische Arzneimittel erhalten, stehen unter dem potenziellen Risiko für einen Hörverlust. Es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

Sensitivitätsanalysen

Die präspezifizierten, im Studienbericht gezeigten Sensitivitätsanalysen für Hörverlust und Gesamtüberleben bestätigten jeweils die o. g. Analysen. Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Pedmarqsi® ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung einer CIS-induzierten Ototoxizität [3]. Bis zur Zulassung von Pedmarqsi® war die Behandlung auf den Einsatz supportiver Maßnahmen sowie von Maßnahmen zum engmaschigen Monitoring der Hörfähigkeit beschränkt. Die spezifische Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen ototoxischer Medikamente, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung auftritt [33]. Es ist anzumerken, dass ein Absetzen der CIS-Behandlung für den Patienten gleichzeitig den Abbruch der lebensnotwendigen, onkologischen Therapie bedeutet [34]. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen bis zum aktuellen Zeitpunkt den Einsatz von Hörhilfen oder Cochlea-Implantaten bei *bereits eingetretenem* Hörverlust. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher [35; 36]. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an [33; 37; 38].

Die bewertungsrelevanten Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 untersuchten patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit (inkl. Überleben). Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Obwohl es Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf das Studiendesign und die untersuchte Patientenpopulationen gab, waren die Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts durch Pedmarqsi® konsistent. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Pedmarqsi® unabhängig von der Art des Tumors ist [3]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass das mediane Alter der Kinder im CIS+STS-Arm der Studie SIOPEL 6 zum

Zeitpunkt der CIS-Behandlung 12,8 Monate betrug und die Erhebung des primären Endpunkts ab einem Mindestalter von 3,5 Jahren erfolgte, was auf einen Langzeit-Benefit in Bezug auf die Hörfähigkeit hinweist [3].

Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können potenziell weitreichende Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden [39; 40].

Somit trägt Pedmarqsi® im Zusammenhang mit einer CIS-Behandlung dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insb. in Bezug auf ihre kognitiven Fähigkeiten entfalten können [19; 29; 41].

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Pedmarqsi® für Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren abzuleiten.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Pedmarqsi® bei der Vorbeugung einer durch eine CIS-Chemotherapie induzierten Ototoxizität bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren im Vergleich zur zVT anhand der patientenrelevanten Endpunkte der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp sowie den Publikationstyp definiert. Es wurden keine Kriterien hinsichtlich der Behandlungsdauer festgelegt, da diese abhängig vom spezifischen Chemotherapie-Schema ist, das zur Behandlung eines Tumors eingesetzt wird.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Pedmarqsi[®] werden in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Pedmarqsi [®] zur Vorbeugung einer durch eine Cisplatin-Chemotherapie induzierten Ototoxizität	Intervention abweichend	Der Einsatz von Pedmarqsi [®] muss mit dem zulassungskonformen Behandlungsziel erfolgen.
3	Vergleichstherapie	BSC	Abweichende Vergleichstherapie	Pedmarqsi [®] ist das derzeit erste und einzige bei der EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung von Ototoxizität bei CIS-Chemotherapie; eine bestmögliche unterstützende Therapie wird als die zVT für Patienten unter CIS-Chemotherapie angesehen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität, • Morbidität, • Gesundheitsbezogener Lebensqualität oder • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV [2] und IQWiG Methodenpapier [42]
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [1]
6	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	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).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [1]
7	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT wurde am 09.12.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie – bestehend aus je einem Indikations- und einem Interventionsblock sowie einem RCT-Filter – verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu o. g. Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel->

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

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche für RCT zu o. g. Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUCTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 09.12.2024 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmen, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Homepage des G-BA wurde am 09.12.2024 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erfolgt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Treffer aus Studienregistern wurden ebenfalls mit diesen Kriterien abgeglichen.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

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 Verzerrungsaspekte erfolgte gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der o. g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

Es wurden die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14b, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND) statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ 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 Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Intention to Treat (ITT)-Population

Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden (CIS+STS oder CIS). Die Patienten werden entsprechend der randomisierten Behandlung analysiert.

Die Studie COG ACCL0431 bildet eine diverse Patientenpopulation ab. Die EMA kommt zu dem Schluss, dass insgesamt nicht von einer klinisch bedeutsamen tumorprotektiven, CIS-limitierenden Wirkung von Pedmarqsi® auszugehen ist, unabhängig vom Tumortyp und dem Ausmaß der Erkrankung [3]. Daher wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier für die Studie COG ACCL0431 die vollständige ITT-Population dargestellt, da diese – wie präspezifiziert – unabhängig des Tumortyps, des Stadiums und der Prognose den CIS-induzierten Hörverlust untersucht und somit der Versorgungsrealität von Pedmarqsi® am nächsten kommt.

In der Studie SIOPEL 6 wurden fünf Patienten randomisiert, die aus unterschiedlichen Gründen ungeeignet waren und somit keine Behandlung erhielten (nicht geeignet laut Einschlusskriterien [1 Patient], Einwilligung der Eltern zurückgezogen [2 Patienten], Neuklassifizierung als Hochrisiko- Hepatoblastom (HB) [2 Patienten]). Diese Patienten werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden nicht im Rahmen der ITT-Population ausgewertet [3].

Safety-Population

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis CIS+STS oder CIS erhalten haben. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 werden folgende in Tabelle 4-5 aufgeführte Patientencharakteristika dargestellt:

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline

Kategorie	COG ACCL0431	SIOPEL 6
Patientencharakteristika		
Alter (Jahre/Monate ^a)	•	•
Altersgruppe, n (%) ^b	•	-
Geschlecht, n (%)	•	•
Geografische Region, n (%) ^c	•	•
Ethnie, n (%)	•	-

Kategorie	COG ACCL0431	SIOPEL 6
Patientencharakteristika		
Herkunft, n (%)	•	•
Körpergewicht (kg)	-	•
Körpergröße (cm)	-	•
Krankheitsspezifische Merkmale		
Diagnose, n (%)	•	-
Ausmaß der Erkrankung, n (%)	•	-
Vorherige kraniale Bestrahlung, n (%)	•	-
GFR (ml/min/1,73 m ²)	-	•
AFP bei der Diagnose (ng/l)	-	•
AFP-Kategorie, n (%)	-	•
PRETEXT-Klassifikation, n (%)	-	•
Beteiligung des Caudatlappens, n (%)	-	•
Tumorfokalität, n (%)	-	•
Tumorruptur oder intraperitoneale Blutung, n (%)	-	•
Fernmetastasen, n (%)	-	•
Lymphknotenmetastasen, n (%)	-	•
Beteiligung der Pfortader, n (%)	-	•
Therapie/Begleitmedikation		
Andere Chemotherapie-Medikamente, n (%)	-	•
Ototoxische Medikamente, n (%)	-	•
<p>•: liegt vor, -: nicht erhoben a: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in Monaten in SIOPEL 6, Alter in Jahren in COG ACCL0431 b: < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre c: In der Studie COG ACCL0431 wurden alle Patienten in den USA eingeschlossen. Für die Studie SIOPEL 6 wurde <i>post hoc</i> eine Gruppierung des Stratifikationsfaktors „Land“ nach geografischen Regionen (Europa, USA, Japan, Andere) vorgenommen. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

Stratifikationsfaktoren

In der Studie COG ACCL0431 wurden bei der Randomisierung der Patienten die Stratifikationsfaktoren „vorherige kraniale Bestrahlung (Ja / Nein)“, „Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ und „CIS-Infusionsdauer (< 2 vs. ≥ 2 Stunden) herangezogen. Folgende fünf Strata wurden gebildet:

1. Keine vorherige kraniale Bestrahlung, < 5 Jahre alt und ≥ 2 Std. CIS-Infusionsdauer
2. Keine vorherige kraniale Bestrahlung, ≥ 5 Jahre alt und < 2 Std. CIS-Infusionsdauer
3. Keine vorherige kraniale Bestrahlung, < 5 Jahre alt und < 2 Std. CIS-Infusionsdauer
4. Keine vorherige kraniale Bestrahlung, ≥ 5 Jahre alt und ≥ 2 Std. CIS-Infusionsdauer
5. Vorherige kraniale Bestrahlung unabhängig vom Alter oder CIS-Infusionsdauer

In der Studie SIOPEL 6 wurden bei der Randomisierung der Patienten die Stratifikationsfaktoren „Land“, „medianes Alter“ (< 15 vs. > 15 Monate) und „Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT)-Klassifizierung“ (I und II vs. III) herangezogen.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit (inkl. Überleben) herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 sind Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse RCT) zu entnehmen.

4.2.5.2.3.1 Morbidität

Hörverlust

Operationalisierung

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 war Hörverlust als primärer Endpunkt definiert.

In beiden Studien wurden Audiometrie-Daten – in Abhängigkeit des Alters und der Kooperationsbereitschaft des Kindes – mittels Reintonaudiometrie, transitorisch evozierten otoakustischen Störungen (transient evoked otoacoustic emissions, TEOAE)/ otoakustischen Verzerrungsproduktstörung (distortion product otoacoustic emissions, DPOAE) (wenn verfügbar) oder auditorischer Hirnstammreaktion (Auditory Brainstem Response, ABR bzw. Brainstem auditory evoked response, BAER), wenn TEOAE oder DPOAE nicht durchführbar waren, erhoben. Als Alternative zur Reintonaudiometrie war eine Soundfield-Messung möglich, falls ein Kind keine Kopfhörer verwenden konnte. Bei der Reintonaudiometrie werden eine Reihe von verschiedenen Tonfrequenzen abgespielt und die wahrgenommenen Töne mit dem jeweils niedrigsten Schwellenwert (in Dezibel, dB) vermerkt [18].

In der Studie COG ACCL0431 wurde Hörverlust wie folgt operationalisiert: Anteil der Patienten mit Hörverlust gemäß der ASHA-Kriterien (Vergleich der Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Behandlungsende mit dem Baseline-Wert). Um das Responsekriterium für Hörverlust zu erfüllen, muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

Tabelle 4-6: ASHA-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern

Hörverlust	Grad
20 dB oder größere Abnahme der Reintonschwelle bei einer Testfrequenz	a
10 dB oder größere Abnahme bei zwei benachbarten Testfrequenzen	b
Ausbleiben der Reaktion bei drei aufeinanderfolgenden Testfrequenzen, bei denen zuvor eine Reaktion erzielt wurde	c
Hinweis: Das dritte Kriterium bezieht sich speziell auf die höchsten geprüften Frequenzen, bei denen die früheren Antworten nahe an den Grenzen der audiometrischen Leistung liegen und die späteren Antworten nicht an den Grenzen des Audiometers erreicht werden können [43]. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Es war außerdem ein zweiter Follow-up-Zeitpunkt ein Jahr nach CIS-Behandlungsende definiert. Die Patienten konnten nach der ersten Follow-up-Untersuchung (vier Wochen nach Behandlungsende) in andere Studien übergehen bzw. weitere Behandlungen erhalten (u. a. Stammzelltransplantation oder myeloablative Carboplatin-Behandlung nach primärer Chemotherapie) – vor diesem Hintergrund ist die Aussagekraft dieser Auswertung sehr limitiert. Die Ergebnisse können dem CSR der Studie COG ACCL0431 entnommen werden [4].

Ergänzend wurde die Veränderung der Hörschwelle in den Frequenzen 500, 1 000, 2 000, 4 000, 8 000 kHz gegenüber Baseline ermittelt. Im vorliegenden Dossier werden unter Berufung auf die in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Vorgaben des G-BA und die aktuelle Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Priorisierung geeigneter Responderanalysen gegenüber der Analyse stetiger Daten die Ergebnisse der Responderanalysen für die Bewertung herangezogen [42].

In der Studie SIOPEL 6 wurde Hörverlust wie folgt definiert: Anteil der Patienten mit Hörverlust Grad ≥ 1 nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat), gemäß der Brock-Skala:

Tabelle 4-7: Brock-Skala zur Bewertung von Hörverlust bei Kindern

Bilateraler Hörverlust	Grad	Benennung
< 40 dB bei allen Frequenzen	0	Minimal
≥ 40 dB nur bei 8000 Hz	1	Mild
≥ 40 dB bei 4000 Hz und darüber	2	Moderat
≥ 40 dB bei 2000 Hz und darüber	3	Fortgeschritten
≥ 40 dB bei 1000 Hz und darüber	4	Schwerwiegend
Hinweis: Die Ergebnisse werden durch Reintonaudiometrie auf beiden Ohren erzielt; der Brock-Grad leitet sich vom „besseren“ Ohr ab. Brock-Grad 0 ist nicht gleichbedeutend mit normalem Hörvermögen. Modifiziert nach [32] Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Laut Protokoll war eine Analyse anhand der ASHA-Kriterien geplant, im CSR erfolgte jedoch keine gesonderte Auswertung. Somit wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden auf die Bewertung via Brock-Skala abgestellt [3].

Im CSR der Studie SIOPEL 6 wurde für den Endpunkt Hörverlust sowohl eine stratifizierte als auch eine nicht stratifizierte Analyse dargestellt – im vorliegenden Dossier wird die stratifizierte Analyse als Primäranalyse dargestellt [4]. Die nicht stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Die Einstufung anhand einer Skala kann anhand des Audiogramms vor Ort vorgenommen werden. Wenn jedoch ein Vergleich der Einstufung erforderlich ist, um zwei Behandlungen in einer klinischen Studie zu untersuchen, ist eine zentrale Bewertung der Audiogramme erforderlich, um Konsistenz und Qualität zu gewährleisten. Dies ist insbesondere bei internationalen klinischen Studien der Fall [18]. In COG ACCL0431 und SIOPEL 6 wurden die Audiometrie-Daten zentral von verblindeten Gutachtern bewertet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

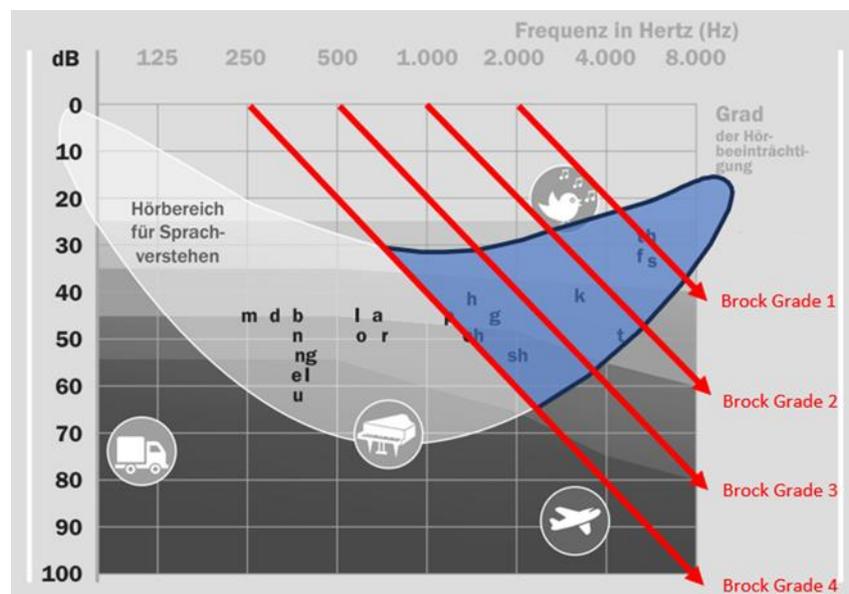
Patientenrelevanz

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung [18]. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus [23; 24]. In etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust [25; 26].

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie definiert eine Abweichung von > 95 dB gegenüber dem Referenzwert für ein gesundes Ohr (2 000 Hz und 0 dB) als Taubheit, d.h. einen Zustand, in dem Patienten *keinerlei* „Resttöne“ wahrnehmen

können [27] – eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten ist jedoch bereits vor Erreichen dieser Schwelle festzustellen [21]. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen führt zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Konsonanten, insbesondere bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen. Dies kann subtile, aber signifikante Auswirkungen auf die Sprachwahrnehmung, -produktion und Verständlichkeit haben [22; 26; 28]. Das Entfallen von hochfrequenten Sprachklängen (s, f, th, sh, h, k und t) und Frikativ-Phonemen (z. B. /s/) beeinträchtigt die phonologische und morphologische Entwicklung insbesondere bei sehr jungen Kindern mit Hörverlust, welche noch nicht selbst sprechen oder in der Phase des Spracherlernens sind. Die Kommunikationsmöglichkeiten dieser Patienten sind damit stark beeinträchtigt, was sich ebenfalls negativ auf die soziale Teilhabe auswirkt [28]. Im Kleinkindalter kann es zudem zu einer verspäteten Diagnose kommen, sodass der Hörverlust möglicherweise bis zum Schuleintritt unbemerkt oder unbehandelt bleibt [29]. Verzögerungen in der Sprachentwicklung zu dieser Zeit können trotz angemessener Verstärkung und Sprachtherapie schwer umkehrbar sein [30].

Abbildung 4-1 veranschaulicht den stufenweisen Verlust der Hörfähigkeit für Sprachklänge und Frikativ-Phoneme in der deutschen Sprache gemäß der unterschiedlichen Grade auf der Brock-Skala und verdeutlicht, wie sich der CIS-induzierte Hörverlust somit auf die Sprachentwicklung der betroffenen Patienten auswirken kann.



„Sven hat Spaß beim Fußballspiel.“ wird
 „ven a a beim u ball iel.“

Abbildung 4-1: Anwendung von Grad 1 bis 4 der Brock-Skala auf den Hörbereich für Sprachverstehen anhand der Sprachfrequenzen und -klänge der deutschen Sprache (modifiziert nach Fördergemeinschaft gutes Hören [FGH])

Quelle: [44]

Unabhängig vom Ausmaß des Hörverlusts, weisen Kinder ein erhöhtes Risiko für soziale, emotionale und Verhaltensprobleme auf, was sich auch auf ihre Lebensqualität, Identität und ihr Selbstwertgefühl auswirken kann [39; 40].

In zwei früheren Verfahren hat der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) den Endpunkt „Hörvermögen mittels (Reinton-)Audiometrie“ bereits als standardisiert, valide, reliabel und patientenrelevant eingestuft [45; 46]. Sowohl eine Verbesserung als auch eine ausbleibende Verminderung des Hörvermögens wurden als patientenrelevant angesehen. Insbesondere die Entwicklungsbeeinträchtigung bei Kindern wurde hervorgehoben [46]. Die Zielpopulation von Pedmarqsi® besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe.

Nach der audiometrischen Feststellung der Hörschwelle gibt es verschiedene Skalen, die angewendet werden können, um das Ausmaß des Hörverlusts einzuschätzen. Mittels der im Rahmen der Studie COG ACCL0431 eingesetzten ASHA-Skala können bereits in frühen Stadien erste Veränderungen im Hörbereich erfasst werden. Die ASHA-Skala ist unter den ausführenden Audiologen weit verbreitet und wird von diesen genutzt, um die behandelten Ärzte frühzeitig auf einen Hörverlust hinzuweisen[31].

Eine Möglichkeit, den Hörverlust anhand absoluter Werte in Grade einzuteilen, ist die Brock-Skala [32]. Mithilfe dieser konnte in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass die CIS-Dosis ein signifikanter Prädiktor für Hörverlust ist [32]. Die Brock-Skala gibt neben dem Schweregrad, ebenfalls den Grad der zu erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle eines ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt [3]. Als normales Hörvermögen für Kinder gilt eine Hörschwelle von ≤ 15 dB Hörniveau (hearing level, HL) über das gesamte Sprachspektrum (0,25 bis 8 kHz). Hörschwellen von mehr als 40 dB HL hingegen deuten auf einen Hörverlust hin, der zu einer unmittelbaren Behinderung für den Patienten führt [3; 32]. Hörverluste der Grade 1, 2, 3 und 4 werden als klinisch bedeutsam angesehen und haben potenziell Auswirkungen auf die kommunikative und schulische Entwicklung [3; 32]. Bei einem Brock-Grad 4 wird ein Cochlea-Implantat benötigt, um der starken Beeinträchtigung durch den Hörverlust entgegenzuwirken [3; 32].

Den einzelnen Graden der Brock-Skala können Implikationen für den Alltag der Kinder zugeordnet werden. Es ist anzumerken, dass ein Brock-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust des Grades 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und pädagogische Betreuung. Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 kHz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Verstärkungs- oder Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit einem Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen von 2 kHz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [3; 32].

Zusammengefasst wird der Endpunkt Hörverlust als patientenrelevant bewertet.

4.2.5.2.3.2 Sicherheit (inkl. Überleben)

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten, bei denen im definierten Beobachtungszeitraum kein Ereignis auftrat, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.

Im Dossier wird der Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)
- Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist per Definition [1; 42] patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant zu betrachten.

Im SAP der Studie COG ACCL0431 war eine Auswertung für das OS stratifiziert nach „vorheriger kranialer Bestrahlung“, „Alter“ und „CIS-Infusionsdauer“ geplant [17]. In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wird im Hauptteil die nicht stratifizierte Analyse dargestellt. Die stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Im SAP der Studie SIOPEL 6 war eine Auswertung für das OS stratifiziert nach „Land“, „medianem Alter“ und „PRETEXT-Klassifizierung“ geplant [16]. In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wird im Hauptteil die nicht stratifizierte Analyse dargestellt. Die stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

Ein UE war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit, das/die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob es mit diesem kausal in Verbindung steht oder nicht. UE wurden während der gesamten Behandlungsphase und bis zu

30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments aufgezeichnet. In der Studie SIOPEL 6 wurden SUE während der Behandlungsphase und des Follow-ups aufgezeichnet.

Folgende PTs sollten neben der Routine-Erfassung spezifisch via CRF – inklusive der Einstufung des Schweregrades – abgefragt werden:

- Allergische Reaktion/Überempfindlichkeit
- Febrile Neutropenie
- Infektion
- Hypomagnesiämie
- Hybernatriämie
- Erbrechen
- Übelkeit
- Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- Bluthochdruck

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden auf Grundlage des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v.21 einer Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und einem Preferred Term (PT) zugeordnet und anhand von den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 3.0 in SIOPEL 6 und Version 4.0 in COG ACCL0431) bewertet.

Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (jeglicher Schweregrad)
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 mildem UE (Grad 1)
 - Milde UE (Grad 1) nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 moderatem UE (Grad 2)

- Moderate UE (Grad 2) nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schweren UE (\geq Grad 3)
 - Schwere UE (\geq Grad 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 SUE (COG ACCL0431: Nur für CIS+STS-Arm erhoben)
 - Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden in der Studie COG ACCL0431 von den Studienzentren nicht systematisch erfasst und daher in der klinischen Datenbank nicht zuverlässig identifiziert. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier erfolgt für diese Studie eine deskriptive Beschreibung anhand von Untersuchungsberichten für die betroffenen Patienten.

Binäre Analysen waren im SAP der Studie COG ACCL0431 als stratifizierte Analysen definiert – im vorliegenden Dossier werden in Übereinstimmung mit der Darstellung zum Gesamtüberleben und der Auswertung im Rahmen der SIOPEL 6 die Sicherheitsendpunkte nicht stratifiziert dargestellt [17]. Die stratifizierten Analysen befinden sich in Anhang 4-G.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Auch gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [2].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{6, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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).

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird für die Analyse aller Wirksamkeitsendpunkte in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden die ITT-Population herangezogen [3].

Die Auswertungen der sekundären Endpunkte basierten im Rahmen der Studie SIOPEL 6 auf der Per-Protocol-Population. Diese war definiert als: Patienten in der ITT-Population, die, wenn sie in den CIS+STS-Arm randomisiert waren, mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten [5]. Es wurde außerdem eine supportive Auswertung anhand der ITT-Population durchgeführt, welche im vorliegenden Dossier die Hauptanalyse darstellt.

Im CSR der Studie COG ACCL0431 wurde die Analyse des primären Endpunktes anhand der Efficacy-Population durchgeführt, welche definiert war als alle randomisierten Patienten, bei denen sowohl zu Baseline als auch zum Zeitpunkt des Follow-ups vier Wochen nach Ende der CIS-Behandlung audiometrische Messdaten vorliegen. Für die Studie COG ACCL0431 war eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes anhand der ITT präspezifiziert, welche in diesem Dossier die Hauptanalyse darstellt.

Tabelle 4-8 stellt eine Übersicht der im Rahmen der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dar. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind dem jeweiligen CSR zu entnehmen [4; 5] – diese bestätigten die Ergebnisse der jeweiligen Primäranalyse [5; 16; 17]. Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen.

Tabelle 4-8: Liste der präspezifizierten Sensitivitätsanalysen in den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6

Endpunkt	Studie (Patientenpopulation)	Analyse
OS	SIOPEL 6	As-treated (Safety)-Population ^b
EFS ^a		As-treated (Safety)-Population
Ansprechen auf präoperative Chemotherapie ^a		As-treated (Safety)-Population
Remissionsstatus am Ende der Behandlung ^a		As-treated (Safety)-Population
Hörverlust		<ul style="list-style-type: none"> As-treated (Safety)-Population <p>Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen der Imputation von fehlenden Daten (Hörverlust: Ja/Nein) anhand der ITT-Population und der PP-Population zu untersuchen:</p> <p>ITT-Population ^c <u>Sensitivitätsanalyse 1:</u> Patienten, bei denen der Hörverlust aufgrund des Todes nicht mehr festgestellt werden konnte, wurden als „Ja“ gezählt. <u>Sensitivitätsanalyse 2:</u> Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Ja“ gezählt. Aufgrund von Änderung der Primäranalyse nicht durchgeführt. <u>Sensitivitätsanalyse 3:</u> Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Nein“ gezählt</p> <p>PP-Population ^d <u>Sensitivitätsanalyse 4:</u> alle Patienten mit fehlenden Messungen wurden ausgeschlossen <u>Sensitivitätsanalyse 5:</u> Alle Patienten mit fehlenden Messungen als „Ja“ gewertet. <u>Sensitivitätsanalyse 6:</u> alle Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Nein“.</p>
Hörverlust	COG ACCL0431	ITT-Population
<p>a: Im vorliegenden Dossier nicht dargestellt</p> <p>b: Alle randomisierten Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung analysiert, entspricht der Safety-Population</p> <p>c: Alle randomisierten Patienten, bei denen der primäre Endpunkt gemessen und durch einen zentralen Prüfer bewertet wurde</p> <p>d: Patienten mit SR-HB, die bei Randomisierung in den CIS+STS-Arm, mindestens eine STS-Dosis erhalten haben</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>		

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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 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. 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.

Aufgrund der geringen Patientenpopulation waren in der Studie SIOPEL 6 keine Subgruppenanalyse geplant. In der Studie COG ACCL0431 war die Analyse von Hörverlust anhand der Subgruppe „Alter“ (< 5 Jahre vs. \geq 5 Jahre) präspezifiziert.

Innerhalb des vorliegenden Modul 4 A werden Analysen für die in der nachfolgenden Tabelle 4-9 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren vorgelegt.

Tabelle 4-9: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6

Subgruppe	COG ACCL0431	SIOPEL 6	Rationale
Alter	< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre	< 15 Monate vs. > 15 Monate	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der beiden Studien. Alter gilt als Risikofaktor für Hörverlust [3].
Geschlecht	männlich vs. weiblich	männlich vs. weiblich	-
Region	- ^a	Europa (Belgien, Schweiz, Dänemark, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien) vs. USA vs. Japan vs. Andere (Australien, Neuseeland)	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der Studie SIOPEL 6. Es wurde <i>post hoc</i> eine Gruppierung des Stratifikationsfaktors „Land“ nach geografischen Regionen (Europa, USA, Japan, Andere) vorgenommen.
PRETEXT-Klassifikation	-	I und II vs. III	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der Studie SIOPEL 6: Die PRETEXT-Klasse (I-IV) gibt die Anzahl der Sektionen an, die vom Tumor betroffen sind. In der Studie SIOPEL 6 waren Patienten mit Standardrisiko eingeschlossen. Im Rahmen der Subgruppenanalyse werden Patienten der Klassen I (eine Sektion ist involviert und drei benachbarte Sektionen sind frei von Tumoren) und II (eine oder zwei Sektionen sind involviert und zwei benachbarte Sektionen sind frei von Tumoren) mit der Klasse III (zwei oder drei Sektionen sind involviert und keine benachbarten

Subgruppe	COG ACCL0431	SIOPEL 6	Rationale
			Sektionen sind frei von Tumoren) verglichen [5; 47].
Kombinierte Stratifikationsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige kraniale Bestrahlung, < 5 Jahre alt und ≥ 2 Std. CIS-Infusionsdauer vs. • keine vorherige kraniale Bestrahlung, ≥ 5 Jahre alt und < 2 Std. CIS-Infusionsdauer vs. • keine vorherige kraniale Bestrahlung, < 5 Jahre alt und < 2 Std. CIS-Infusionsdauer vs. • keine vorherige kraniale Bestrahlung, ≥ 5 Jahre alt und ≥ 2 Std. CIS-Infusionsdauer vs. • vorherige kraniale Bestrahlung unabhängig vom Alter oder CIS-Infusionsdauer 	-	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der Studie COG ACCL0431. Innerhalb des vorliegenden Modul 4 A werden die Faktoren „vorherige kraniale Bestrahlung“ (Ja vs. Nein), „Alter“ (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre) und „Dauer der CIS-Infusion“ (< 2 Stunden vs. ≥ 2 Stunden) neben der kombinierten Darstellung zusätzlich individuell ausgewertet.
Vorherige kraniale Bestrahlung	Ja vs. Nein	-	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der Studie COG ACCL0431.
Dauer der CIS-Infusion	< 2 Stunden vs. ≥ 2 Stunden	-	Präspezifizierter Stratifikationsfaktor der Studie COG ACCL0431. Das CIS-Behandlungsschema gilt als Risikofaktor für Hörverlust [3].
a: In der Studie COG ACCL0431 wurden alle Patienten in den USA eingeschlossen. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹⁴ 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.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COG ACCL0431	ja	nein ^a	abgeschlossen	Behandlungsdauer abhängig von individueller CIS-Therapie Follow-up: bis zu 10 Jahre ab Studieneintritt	CIS+STS*, CIS
SIOPEL 6	ja	nein ^a	abgeschlossen	Behandlungsdauer: abhängig von individueller CIS-Therapie Präoperativ: Vier CIS-Zyklen an Tag 1, 15, 29 und 43 Postoperativ: Zwei weitere CIS-Zyklen Follow-up: regulär bis zu 5 Jahre ab Behandlungsende ^b	CIS+ STS*, CIS
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Es handelt sich hierbei um klinische Studien, die von der Children's Oncology Group (COG ACCL0431) und von der Universität Birmingham (SIOPEL 6) durchgeführt wurden. Norgine war nicht Sponsor dieser Studien. Norgine hat im März 2024 die Vermarktungsrechte des Arzneimittels Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®) für Europa, Australien und Neuseeland vom Zulassungsinhaber Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited erworben.</p> <p>b: Patienten sollten bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende regulär nachverfolgt werden. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden die Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den nationalen Richtlinien durchgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Die Information hat den Stand vom 09.12.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

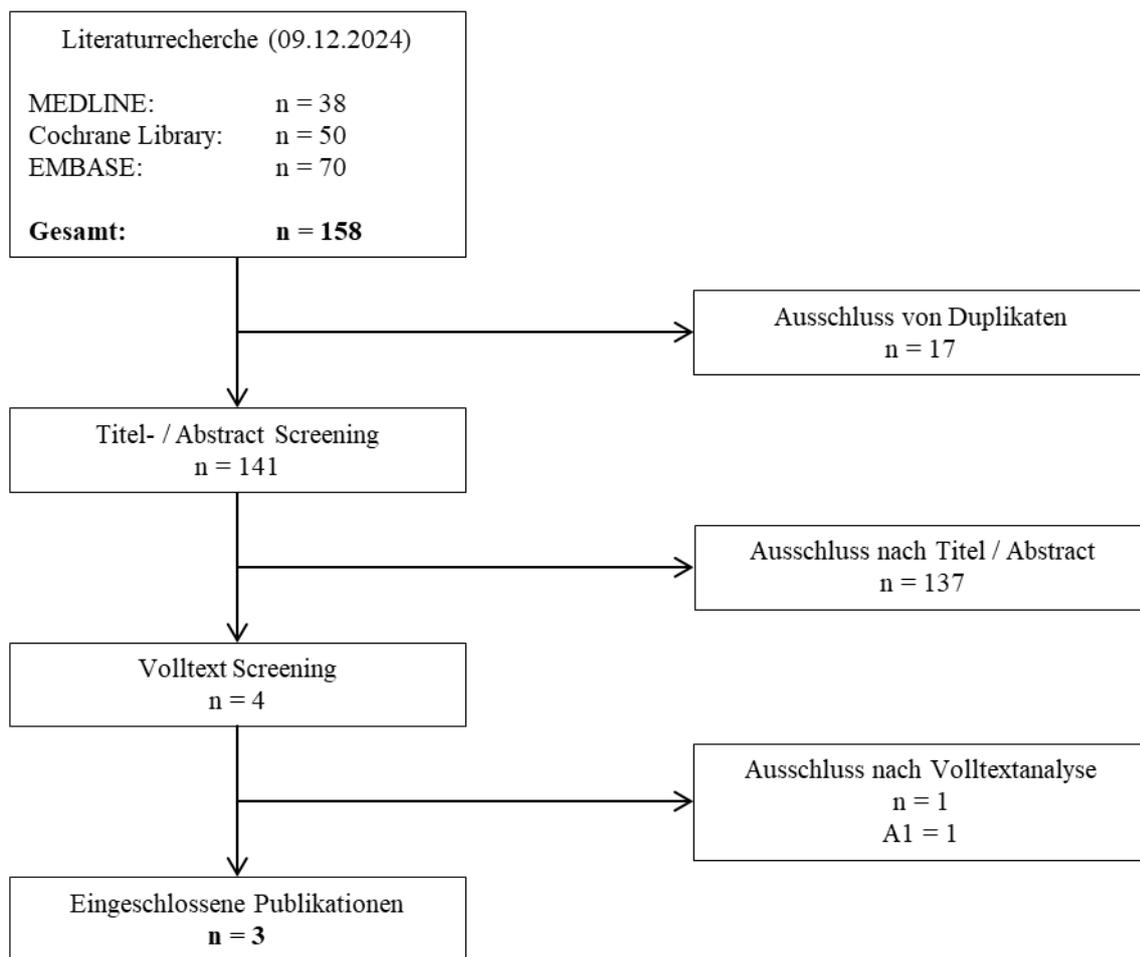


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 158 Treffer. Nach Ausschluss von 17 Duplikaten wurden die verbleibenden 141 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 137 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 4 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich 3 Publikationen als relevant eingeschlossen [48-50].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
COG ACCL0431	ct.gov: [51] EUCTR: - ICTRP: [52]	ja	ja	abgeschlossen
SIOPEL 6	ct.gov: [53] EUCTR: [54] ICTRP: [55]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 09.12.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand 09.12.2024.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-14: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
COG ACCL0431	ja	nein ^e	ja	ja [4]	ct.gov: [51] EUCTR: - ICTRP: [52]	ja [48; 50]
SIOPEL 6	ja	nein ^e	ja	ja [5]	ct.gov: [53] EUCTR: [54] ICTRP: [55]	ja [49]
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Es handelt sich hierbei um klinische Studien, die von der Children's Oncology Group (COG ACCL0431) und von der Universität Birmingham (SIOPEL 6) durchgeführt wurden. Norgine war nicht Sponsor dieser Studien. Norgine hat im März 2024 die Vermarktungsrechte des Arzneimittels Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®) für Europa, Australien und Neuseeland vom Zulassungsinhaber Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited erworben.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COG ACCL0431	RCT, Open-Label, Phase-III-Studie	Kinder im Alter von ≥ 1 bis ≤ 18 Jahren mit einem histologisch bestätigten, neu diagnostizierten Keimzelltumor, Hepatoblastom (HB), Medulloblastom, Neuroblastom, Osteosarkom oder einem anderen Malignom, das mit CIS behandelt wird	N = 125 CIS+STS* (n = 61) CIS (n = 64)	Behandlungsdauer abhängig von individueller CIS-Therapie Follow-up: bis zu 10 Jahre ab Studieneintritt	38 COG- Krankenhäuser in den USA und Kanada Erster Patient eingeschlossen: 29.10.2008 Letzter Patient schließt Studie ab: 21.08.2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hörverlust (ASHA-Kriterien) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Hörschwellen in Schlüsselfrequenzen (500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 Hz) • Inzidenz von CIS-bedingter Nephrotoxizität der Grade 3 und 4 und Zytopenien der Grade 3 und 4 • Assoziation von zwei Schlüsselgenmutationen (TPMT und COMT) mit der Entwicklung von Cisplatin-induziertem Hörverlust (Cisplatin-induced hearing loss, CIHL) (Analyse wurde aufgrund einer unzureichenden

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Anzahl von Proben nicht durchgeführt) <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS) • Unerwünschte Ereignisse
SIOPEL 6	RCT, Open-Label, Phase-III-Studie	Kinder im Alter von > 1 Monat bis ≤ 18 Jahren mit einem histologisch bestätigten, neu diagnostizierten SR-HB, das mit CIS behandelt wird	N = 109 ^a CIS+STS* (n = 57) CIS (n = 52) ^a	Behandlungsdauer: abhängig von individueller CIS-Therapie Präoperativ: Vier CIS-Zyklen an Tag 1, 15, 29 und 43 Postoperativ: Zwei weitere CIS-Zyklen Follow-up: bis zu 5 Jahre ab Behandlungsende ^b	52 SIOPEL-Krankenhäuser in 12 Ländern: Belgien, Dänemark, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Schweiz, USA, Japan, Neuseeland, Australien Erster Patient eingeschlossen: 15.12.2007 Letzter Patient schließt die Behandlung ab:	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen auf präoperative Chemotherapie • Komplette Resektion • Komplette Remission • OS • EFS • Unerwünschte Ereignisse, mit Ausnahme der Ototoxizität, die nach dem Brock-Grad bewertet wurde

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					14.04.2015 Letzter Patient beendet Follow-up: 28.02.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Langfristige Nieren-Clearance • Durchführbarkeit einer zentralen audiologischen Untersuchung.
<p>* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: In der Studie SIOPEL 6 wurden fünf Patienten randomisiert, die aus unterschiedlichen Gründen ungeeignet waren und somit keine Behandlung erhielten (nicht geeignet laut Einschlusskriterien [1 Patient], Einwilligung der Eltern zurückgezogen [2 Patienten], Neuklassifizierung als Hochrisiko- Hepatoblastom (HB) [2 Patienten]). Diese Patienten werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden nicht im Rahmen der ITT-Population ausgewertet.</p> <p>b: Patienten sollten bis zu 5 Jahre nach Behandlungsende regulär nachverfolgt werden. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden die Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den nationalen Richtlinien durchgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CIS+STS*	CIS	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase
COG ACCL0431	<p><u>CIS-Dosierung</u></p> <p>CIS wurde gemäß den krankheitsspezifischen Krebsbehandlungsprotokollen der Studienzentren verabreicht, mit einer geplanten kumulativen CIS-Dosis von $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ (Infusion über ≤ 6 Stunden)</p> <p>+</p> <p><u>STS-Dosierung</u></p> <p>16 g/m^2 STS (äquivalent zu 10,2 g/m^2 wasserfreiem Pedmarqsi®)</p> <p>oder 533 mg/kg, wenn CIS pro kg Körpergewicht gegeben wurde (bei sehr jungen Kindern oder geringer Größe)</p> <p>15-minütige Infusion (iv), 6 Stunden nach Ende der CIS-Infusion</p> <p>Wenn mehrere CIS-Infusionen geplant waren, mussten zwischen der Pedmarqsi®-Gabe und der nächsten CIS-Infusion mindestens 10 Stunden liegen</p> <p>Jeder ml des 25 %igen Pedmarqsi® wurde mit 1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (1:1-Verdünnung) zu einer 12,5 %-Lösung für die direkte Verabreichung verdünnt (annähernd äquivalente Isotonie zu einer 2,3 %igen Natriumchloridlösung).</p>	<p><u>CIS-Dosierung</u></p> <p>CIS wurde gemäß den krankheitsspezifischen Krebsbehandlungsprotokollen der Studienzentren verabreicht, mit einer geplanten kumulativen CIS-Dosis von $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ (Infusion über ≤ 6 Stunden)</p>	<p><u>Hypernatriämie:</u></p> <p>Wenn die Serumnatriumkonzentration vor der CIS-Gabe bei einem mehrtägigen CIS-Dosierungsschema $> 145 \text{ mEq/l}$ betrug, wurde die Pedmarqsi®-Dosis an diesem Tag zurückgehalten (CIS wurde an diesem Tag wie geplant verabreicht). Der Studienleiter oder stellvertretende Leiter musste innerhalb von drei Werktagen benachrichtigt werden. Wenn die Serumnatriumkonzentration vor CIS am nächsten Tag $\leq 145 \text{ mEq/L}$ betrug, wurde die Pedmarqsi®-Gabe wieder aufgenommen, ohne zu versuchen, die zurückgehaltene Dosis nachzuholen.</p> <p>Wenn ein Kind $\leq 50 \%$ der geplanten Pedmarqsi®-Dosen in jedem von zwei aufeinanderfolgenden CIS-Zyklen erhielt, wurde das Kind als nicht protokollkonform eingestuft.</p> <p><u>Allergische Reaktion:</u></p> <p>Wenn eine allergische Reaktion des Grades 2 auftrat, welche möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit Pedmarqsi® zusammenhing, wurde Pedmarqsi® abgesetzt und das Kind als nicht protokollkonform eingestuft. Wenn eine allergische Reaktion des Grades 1 auftrat, welche möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv</p>

Studie	CIS+STS*	CIS	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase
			mit Pedmarqsi® zusammenhing, wurde das Kind vor den nachfolgenden Pedmarqsi®-Behandlungen mit Diphenhydramin behandelt. Wenn sich die Symptome bei den nachfolgenden Behandlungen verschlimmerten, wurde Pedmarqsi® abgesetzt, und das Kind als nicht protokollkonform eingestuft.
SIOPEL 6	<p><u>CIS-Dosierung</u></p> <p>> 10 kg: 80 mg/m² ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 2,7 mg/kg < 5 kg: 1,8 mg/kg (Infusion über 6 Stunden)</p> <p>CIS in 0,9%iger Kochsalzlösung,</p> <p>Empfohlenes Volumen: < 60 mg in 60 ml, 60 mg – 120 mg in 120 ml, > 120 mg in 240 ml</p> <p>+</p> <p><u>STS-Dosierung</u></p> <p>> 10 kg: 20 g/m² ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 15 g/m² < 5 kg: 10 g/m²</p> <p>(äquivalent zu: > 10 kg: 12,8 g/m² ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 9,6 g/m² < 5 kg: 6,4 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®)</p> <p>(15-minütige Infusion, 6 Stunden nach Ende der CIS-Infusion)</p>	<p><u>CIS-Dosierung</u></p> <p>> 10 kg: 80 mg/m² ≥ 5 kg und ≤ 10 kg: 2,7 mg/kg < 5 kg: 1,8 mg/kg (Infusion über 6 Stunden)</p> <p>CIS in 0,9%iger Kochsalzlösung,</p> <p>Empfohlenes Volumen: < 60 mg in 60 ml, 60 mg – 120 mg in 120 ml, > 120 mg in 240 ml</p>	<p>Vor Beginn eines jeden Zyklus der Chemotherapie stellte der Standort sicher, dass der Patient eine ausreichende Urinausscheidung hatte, dass die Serumelektrolyte und das Kreatinin im normalen Bereich für das Alter des Patienten lagen, dass der Blutdruck stabil war (< 97. Perzentil für das Alter), dass die neurologischen Werte normal waren und dass der Patient fieberfrei war.</p> <p><i>Behandlung im Falle einer Progression:</i></p> <p>Patienten mit Progression nach ≥ 2 CIS-Zyklen mit oder ohne Pedmarqsi® brachen die Studienbehandlung ab und galten als erfolglos behandelt. Grundsätzlich wurden zwei bis vier Behandlungen mit CIS (= Platinol) und Doxorubicin (PLADO) – ohne Pedmarqsi® – empfohlen, auf welche die Operation folgte, wenn das Ansprechen ausreichend war. Idealerweise sollten zwei Zyklen PLADO postoperativ gegeben werden, sodass</p>

Studie	CIS+STS*	CIS	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase
	<p>Jeder ml des 25 %igen Pedmarqsi® wurde mit 1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (1:1-Verdünnung) zu einer 12,5 %-Lösung für die direkte Verabreichung verdünnt (annähernd äquivalente Isotonie zu einer 2,3 %igen Natriumchloridlösung).</p> <p>Die CIS-Hydratation wurde während der Pedmarqsi®-Infusion für 15 Minuten unterbrochen und unmittelbar danach wieder aufgenommen.</p> <p>Für beide Arme (CIS+STS* und CIS) der SIOPEL 6^a gilt:</p> <p><i>Vorhydratation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 3 Stunden Vorhydratation mit 2,5 % Dextrose/0,45%iger Kochsalzlösung. <p>Durchlauf mit 200 ml/m²/h (Gesamtvolumen 600 ml/m²)</p> <p><i>Begleitende Hydratation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Während CIS-Infusion und bis 6 Stunden nach CIS (insgesamt 12 Stunden) mit 2,5 % Dextrose/0,45%iger Kochsalzlösung - + 6 g Mannitol pro 500 ml - + 10 mmol Kaliumchlorid pro 500 ml - Durchlauf mit 125 ml/m²/h <p><i>Weiterführende Hydratation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydratation für weitere 18 Stunden (bis 24 Stunden nach Ende der CIS-Infusion) - 2,5 % Dextrose/0,45%iger Kochsalzlösung - +10 mmol Kaliumchlorid pro 500 ml - + 5 mmol Magnesiumsulfat pro 500 ml - + 0.3 mmol Calciumgluconat pro 500 ml - Durchlauf mit 125 ml/m²/h 		<p>insgesamt sechs Zyklen erreicht werden konnten</p>
	<p>* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Für die COG ACCL0431 wurde CIS gemäß den zu diesem Zeitpunkt verwendeten krankheitsspezifischen Krebsbehandlungsprotokollen der Zentren verabreicht, ohne dass in dieser Studie eine Spezifizierung</p>		

Studie	CIS+STS*	CIS	Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen und Dosissteigerungen während der Behandlungsphase
hinsichtlich der individuellen oder kumulativen CIS-Dosis, des Zeitplans, der Infusionsrate (bis zu einer maximalen Infusion von 6 Stunden) oder der damit verbundenen Hydratation/Mannitol-Diurese vorgenommen wurde. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen der COG ACCL0431 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COG ACCL0431 ITT-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 61)	CIS (N = 64)
Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)		
n	61	64
Mittelwert (SD)	9,4 (6,0)	8,9 (5,9)
Median	10,7	8,3
Min; Max	1; 18 ^a	1; 18 ^a
Altersgruppe, n (%)		
< 5 Jahre alt	22 (36,1)	22 (34,4)
≥ 5 Jahre alt	39 (63,9)	42 (65,6)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	26 (42,6)	23 (35,9)
Männlich	35 (57,4)	41 (64,1)
Geografische Region^b		
USA	61 (100)	64 (100)
Nicht-USA	0 (0)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
Nicht Hispanisch oder Latino	41 (67,2)	46 (71,9)
Hispanisch oder Latino	18 (29,5)	15 (23,4)
Unbekannt	2 (3,3)	3 (4,7)
Herkunft, n (%)		
Weiß	42 (68,9)	39 (60,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	5 (8,2)	10 (15,6)
Asiatisch	1 (1,6)	2 (3,1)
Indigene Bevölkerung Amerikas/Alaskas	1 (1,6)	0 (0)
Indigene Bevölkerung Hawaiis/der pazifischen Inseln	1 (1,6)	1 (1,6)
Unbekannt	11 (18,0)	12 (18,8)
Krankheitsmerkmale		
Diagnose, n (%)		
Keimzellentumor	16 (26,2)	16 (25,0)

COG ACCL0431 ITT-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 61)	CIS (N = 64)
Osteosarkom	14 (23,0)	15 (23,4)
Medulloblastom	12 (19,7)	14 (21,9)
Medulloblastom	10 (16,4)	14 (21,9)
Supratentorialer PNET	2 (3,3)	0
Neuroblastom	14 (23,0)	12 (18,8)
Hepatoblastom	2 (3,3)	5 (7,8)
Andere	3 (4,9)	2 (3,1)
Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor	2 (3,3)	0
Karzinom NOS	1 (1,6)	0
Plexus-Choroid-Karzinom	0	1 (1,6)
Anaplastisches Astrozytom	0	1 (1,6)
Ausmaß der Erkrankung, n (%)		
Bei Diagnose keine Metastasen festgestellt	39 (63,9)	38 (59,4)
Bei Diagnose Metastasen festgestellt	21 (34,4)	26 (40,6)
Unbekannt	1 (1,6)	0
Vorherige kraniale Bestrahlung, n (%)	4 (6,6)	5 (7,8)
*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®) a: Minimum und Maximum des Alters lag in den Studienarmen bei 1,05-17,95 Jahren (CIS+STS) und 1,19-17,84 Jahren (CIS) Quelle: [4; 13] Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der SIOPEL 6 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SIOPEL 6 ITT-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 57)	CIS (N = 52)
Patientencharakteristika		
Alter ^a (Monate), n	57	52
MW (SD)	18,8 (16,7)	18,2 (15,0)
Median (Min; Max)	12,8 (1,2; 98,6)	13,4 (3,0; 70,2)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	27 (47,4)	23 (44,2)
Männlich	30 (52,6)	29 (55,8)
Geografische Region ^b		
Europa	49 (86)	45 (87)
USA	1 (2)	1 (2)
Japan	2 (4)	3 (6)
Andere	5 (9)	3 (6)
Herkunft, n (%)		
Weiß	32 (56,1)	32 (61,5)

SIOPEL 6 ITT-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 57)	CIS (N = 52)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (3,8)
Asiatisch	6 (10,5)	7 (13,5)
Andere	8 (14,0)	5 (9,6)
Unbekannt	11 (19,3)	6 (11,5)
Körpergröße (cm)		
n	50	48
MW (SD)	79,7 (14,6)	77,7 (12,3)
Median (Min; Max)	77,0 (45; 126)	75,8 (58; 113)
Körpergewicht ^c (kg)		
n	57	52
MW (SD)	10,23 (3,76)	10,25 (3,26)
Median (Min; Max)	9,10 (2,6; 25,8)	9,53 (4,8; 20,7)
Krankheitsmerkmale		
GFR (ml/min/1,73 m²)		
n	57	49
MW (SD)	132,5 (50,5)	127,8 (48,1)
Median (Min; Max)	128,0 (44; 309)	122,0 (41; 278)
AFP bei Diagnose (ng/mL)		
n	57	52
MW (SD)	496.084,69 (888.294,08)	374.405,06 (565.678,77)
Median	181.500,00	79.251,50
Min; Max	273,0; 5.489.165,0	187,0; 2.632.584,9
AFP-Kategorie, n (%)		
< 1.000 ng/ml	4 (7,0)	4 (7,7)
1.000 bis < 1.000.000 ng/ml	45 (78,9)	42 (80,8)
> 1.000.000 ng/ml	8 (14,0)	6 (11,5)
PRETEXT-Klassifikation, n (%)		
I ^d	11 (19,3)	0
II ^e	30 (52,6)	31 (59,6)
III ^f	16 (28,1)	21 (40,4)
Beteiligung des Caudatlappens, n (%)		
Ja	4 (7,0)	5 (9,6)
Nein	49 (86,0)	40 (76,9)
Unklar	4 (7,0)	7 (13,5)
Tumorfokalität, n (%)		
F0 (solitärer Tumor)	53 (93,0)	45 (86,5)
F1 (≥ 2 Tumore ^g)	4 (7,0)	7 (13,5)
Tumorruptur oder intraperitoneale Blutung, n (%)		
H0 (keine Anzeichen einer Ruptur oder Blutung)	55 (96,5)	51 (98,1)
Unklar	2 (3,5)	1 (1,9)

SIOPEL 6 ITT-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 57)	CIS (N = 52)
Fernmetastasen, n (%)		
M0 (keine Metastasen)	55 (96,5)	52 (100,0)
Unklar	2 (3,5)	0
Lymphknotenmetastasen, n (%)		
N0 (keine nodalen Metastasen)	56 (98,2)	51 (98,1)
Unklar	1 (1,8)	1 (1,9)
Beteiligung der Pfortader, n (%)		
Ja	5 (8,8)	8 (15,4)
Nein	50 (87,7)	41 (78,8)
Unklar	2 (3,5)	3 (5,8)
* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)		
a: Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Diagnose erfasst. Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 15 Tagen nach dem schriftlichen Biopsiebericht, der die Diagnose bestätigte.		
b: Für die Studie SIOPEL 6 wurde <i>post hoc</i> eine Gruppierung des Stratifikationsfaktors „Land“ nach geografischen Regionen (Europa, USA, Japan, Andere) vorgenommen.		
c: Das Gewicht wurde vor der Verabreichung des ersten CIS-Zyklus (im Rahmen der körperlichen Untersuchung vor der Verabreichung jedes Zyklus) erfasst, um die korrekte CIS- und Pedmarqsi® -Dosis berechnen zu können.		
d: Ein Abschnitt der Leber war betroffen, drei Abschnitte waren krankheitsfrei		
e: Ein oder zwei Abschnitte der Leber waren betroffen, aber zwei angrenzende Abschnitte waren krankheitsfrei		
f: Zwei oder drei Abschnitte der Leber waren betroffen, und keine 2 angrenzenden Abschnitte waren krankheitsfrei		
g: Unabhängig von der Größe des Knötchens oder der PRETEXT-Klassifizierung		
Quelle: [5]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Tabelle 4-19: Begleitende Medikamente und andere Chemotherapien

SIOPEL 6 Safety-Population	Behandlungsarm	
	CIS+STS* (N = 53)	CIS (N = 56)
Begleitende Medikamente und Chemotherapien		
Andere Chemotherapeutika, n (%)		
Carboplatin	3 (5,7)	5 (8,9)
Doxorubicin	4 (7,5)	5 (8,9)
Irinotecan	1 (1,9)	0
Ototoxische Medikamente, n (%)^a		
Aminoglykoside	2 (3,8)	2 (3,6)
Furosemid	0	0
Andere	1 (1,9)	2 (3,6)
* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)		
a: Gezählt wurden Medikamente, die bekanntermaßen ototoxisch sind, ausgenommen Chemotherapeutika.		
Quelle: [5]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

COG ACCL0431

Bei der Studie COG ACCL0431 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 16 g/m² STS+CIS (äquivalent zu 10,2 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®) vs. CIS allein. Die Studie COG ACCL0431 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität unabhängig des Tumortyps und Krankheitsstadiums zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit unterschiedlichen Tumorarten und Risikogruppen. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag im CIS+STS-Arm bei 3,0 und im CIS-Arm bei 4,0. Die Dauer der Behandlung war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Follow-up-Untersuchungen wurden bis zu zehn Jahre nach Studieneintritt vorgenommen [4].

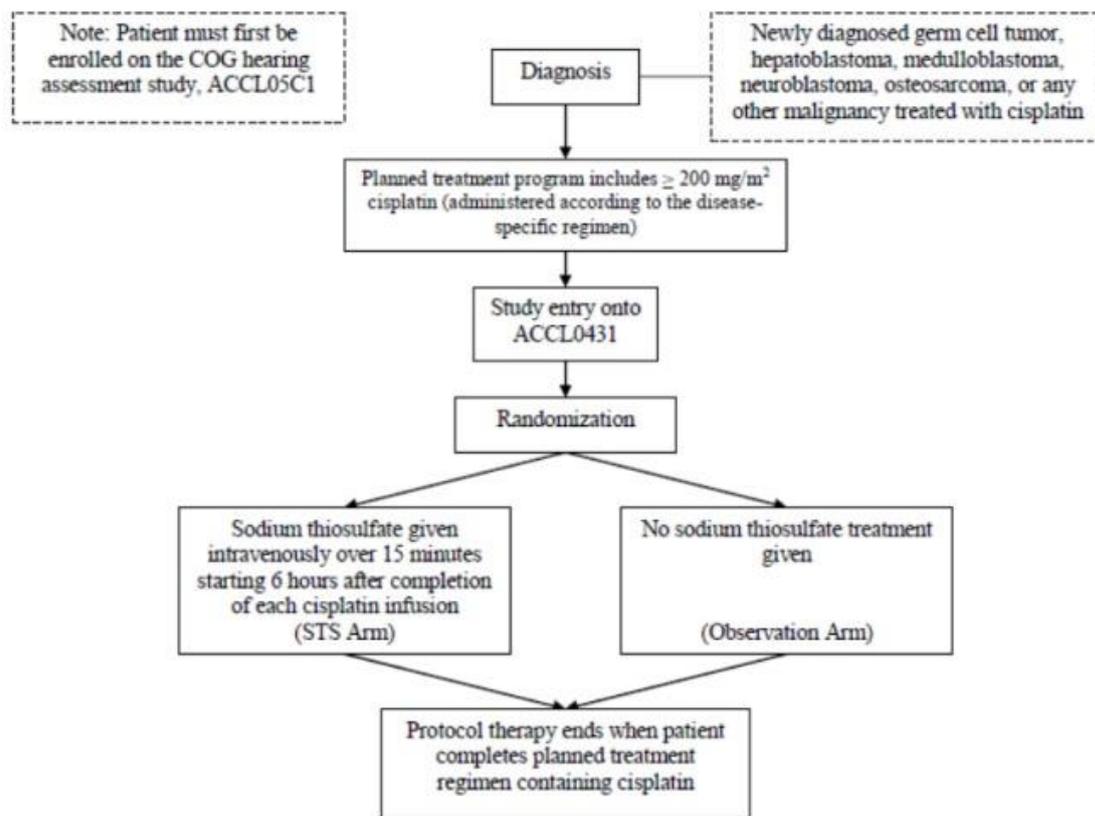


Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie COG ACCL0431

Quelle: [4]

Alle Patienten in der Studie erhielten CIS gemäß dem krankheitsspezifischen Protokoll des Studienzentrums. Demnach war die Behandlungsdauer abhängig von der individuellen CIS-Therapie. Die Patienten erhielten entweder nur ihre individuelle CIS-Therapie oder sie bekamen 6 Stunden nach der Beendigung jeder CIS-Gabe zusätzlich für 15 Minuten eine intravenöse Pedmarqsi®-Infusion. Sobald die geplante CIS-Therapie abgeschlossen war, wurde auch die Gabe von Pedmarqsi® beendet (Abbildung 4-3).

Die Studienpopulation bildete sich aus Patienten im Alter von ≥ 1 bis ≤ 18 Jahren mit jeglichen histologisch bestätigten neudiagnostizierten Keimzelltumoren, Hepatoblastomen, Medulloblastomen, Neuroblastomen, Osteosarkomen oder anderen Malignitäten. In 38 Studienzentren wurden insgesamt 131 Patienten eingeschlossen.

Während der Screening-Phase, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf zwei Gruppen (CIS+STS oder CIS) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger kranialer Bestrahlung, Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und CIS-Infusionsdauer (< 2 vs. ≥ 2 Stunden). Insgesamt wurden 125 Patienten randomisiert, von denen 61 Patienten den CIS+STS-Arm bildeten und 64 Patienten den CIS-Arm.

Nachdem die ersten 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wurde eine Futilitätsanalyse für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Endpunkte EFS und OS sowie

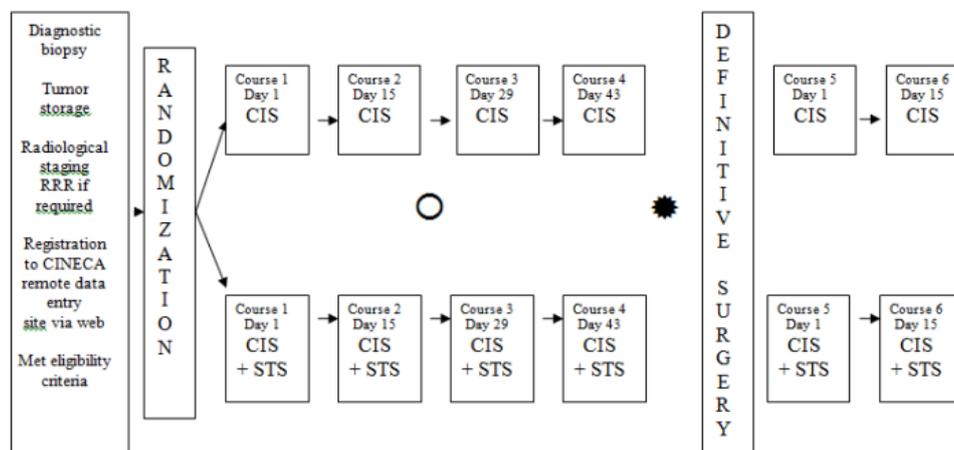
UE (inklusive eines normalen Serumnatriumgehalts) wurden ebenfalls monitoriert. Die Zwischenergebnisse wurden dem Data Safety Monitoring Committee (DSMC) vorgelegt, welches empfahl, die Studie wie geplant weiterzuführen. Der letzte Patient schloss die Behandlungsphase am 21.08.2013 ab.

SIOPEL 6

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi® zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines SR-HB eine CIS-Chemotherapie erhalten. Die Dosierung erfolgte abhängig vom Körpergewicht: > 10 kg: 20 g/m² STS; ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg: 15 g/m² STS; < 5 kg: 10 g/m² STS (äquivalent zu 12,8; 9,6 bzw. 6,4 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®). Die Studie SIOPEL 6 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität und das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Behandlungs- und Risikogruppen zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren mit lokalisiertem Hepatoblastom. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag für beide Arme jeweils bei 6,0. Die Behandlungsdauer war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Präoperativ wurden vier CIS-Zyklen durchgeführt, gefolgt von zwei weiteren postoperativen CIS-Zyklen. Patienten sollten bis zu 5 Jahre Behandlungsende regulär nachverfolgt werden. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden die Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den nationalen Richtlinien durchgeführt [5].

Während der Screening-Phase, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf zwei Gruppen (CIS+STS oder CIS) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach „Land“, „Alter (Median < 15 Monate vs. > 15 Monate)“ und „Ausdehnung des Tumors vor der Behandlung (PRETEXT-Klassifizierung: I und II vs. III)“. Es ist anzumerken, dass in der Studie SIOPEL 6 fünf Patienten randomisiert wurden, die aus unterschiedlichen Gründen ungeeignet waren und somit keine Behandlung erhielten; nicht geeignet laut Einschlusskriterien (1 Patient), Einwilligung der Eltern zurückgezogen (2 Patienten), Neuklassifizierung als Hochrisiko-HB (2 Patienten). Diese Patienten werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden nicht im Rahmen der ITT-Population ausgewertet [3]. Insgesamt wurden somit 109 Patienten randomisiert, von denen 57 Patienten den CIS+STS-Arm bildeten und 52 Patienten den CIS-Arm.

- Assessment of response- in the case of progressive disease, refer to Section 9.4 of the protocol
- ★ Assessment of response and resectability – in the case of progressive disease, refer to Section 9.4 of the protocol. If surgery was delayed for any reason, 1 to 2 further courses of chemotherapy could have been administered pre-operatively instead of post-operatively.



Abbreviations: CIS=cisplatin; CINECA=Consorzio Interuniversitario; RRR=Rapid Radiological Review; STS=sodium thiosulfate.

Note: The open circle indicates the assessment of tumor response; the filled star indicates the assessment of tumor response and resectability. In the case of progressive disease, refer to Protocol Section 9.4. If surgery was delayed for any reason, 1 to 2 additional courses of chemotherapy could have been administered preoperatively rather than postoperatively.

Abbildung 4-4: Schematisches Studiendesign der Studie SIOPEL 6

Quelle: [5]

Während der Behandlungsphase, erhielten die Patienten vor der Operation vier CIS-Zyklen (je nach Gruppe mit oder ohne Pedmarqsi®) an Tag 1, 15, 29 und 43. Anschließend erfolgten die Operation und zwei weitere CIS-Zyklen. Im Falle von verschobenen Operationsterminen, wurden bis zu zwei weitere CIS-Zyklen ergänzt (an Tag 57 und 71). Nach Erhalt der postoperativen Chemotherapie endete die Behandlung. Im Falle einer Progression nach ≥ 2 Zyklen, wurde die aktuelle Behandlungsstrategie abgebrochen, ebenso wie die zusätzliche Gabe von Pedmarqsi® und alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung gestellt (Abbildung 4-4).

Zwischenanalysen wurden durchgeführt, nachdem 34 und 68 Patienten für den primären Endpunkt auswertbar waren. Nach der Empfehlung des internationalen Datenüberwachungsausschusses (International data management committee, IDMC) wurde die Studie wie geplant weitergeführt. Der letzte Patient schloss die Behandlungsphase am 14.04.2015 ab.

Gemeinsame Diskussion der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 konnten jeweils in beiden Studienarmen bei Bedarf weitere supportive BSC-Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählten u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum, der Einsatz von Anti-Emetika sowie regelmäßige audiometrische Kontrollen vor jedem (COG ACCL0431) bzw. jedem zweiten (SIOPEL 6) CIS-Zyklus [6-12].

Die beiden Studien unterscheiden sich im Hinblick auf die eingeschlossenen Tumortypen. Daher kommt es zu Unterschieden im Behandlungsalgorithmus der Grunderkrankung. Die Patientenpopulation der COG ACCL0431 umfasst Patienten mit jeglichen histologisch bestätigten, neu diagnostizierten Keimzelltumoren, Hepatoblastomen, Medulloblastomen, Neuroblastomen, Osteosarkomen oder anderen Malignitäten. In die Studie SIOPEL 6 wurden ausschließlich Patienten mit histologisch bestätigten, neu diagnostizierten Hepatoblastomen eingeschlossen. Zudem wurde der primäre Endpunkt „Hörverlust“ in den beiden Studien anhand von unterschiedlichen, international etablierten Skalen ausgewertet (COG ACCL0431: ASHA-Kriterien; SIOPEL 6: Brock-Skala).

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Bei der Studienpopulation handelt es sich ausschließlich um pädiatrische Patienten mit einem medianen Alter über beide Studienarme von 9,5 Jahren (CIS+STS: 1,05 – 17,95 Jahre; CIS: 1,19 – 17,84 Jahre) in der Studie COG ACCL0431 und einem medianen Alter über beide Studienarme von 13 Monaten (CIS+STS: 1,2 – 98,6 Monate; CIS: 3,0 – 70,2 Monate) für die Studie SIOPEL 6. Dabei handelt es sich um die am stärksten von Ototoxizität betroffene Patientengruppe [7]. Während CIS bei Erwachsenen eher eine neurotoxische Wirkung aufweist, leiden Kinder sehr viel häufiger an Ototoxizität und sind von irreversibler Schädigung des Gehörs betroffen [56; 57].

Die EMA bestätigt, dass Pedmarqsi® einen CIS-induzierten Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit bestimmten Krebsarten verhindert [3].

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 4-20: 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			
COG ACCL0431	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
SIOPEL 6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels elektronischem Ferndatenerfassung (Remote Data Entry, RDE)-System erzeugt. Die Prüfer der audiologischen Untersuchungen waren verblindet. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als hoch eingestuft. Allerdings ist anzumerken, dass für jeden Endpunkt eine weitere Differenzierung hinsichtlich des Verzerrungspotenzials vorzunehmen ist. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Verzerrungsfaktoren. Die Erfassung des Hörverlusts basiert auf audiometrischen Untersuchungen und wurde von verblindeten Erheberrn zentral ausgewertet. Für diese Endpunkte ergibt sich somit ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität	Sicherheit (inkl. Überleben)					
	Hörverlust	Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad) ^a	Gesamtrate UE nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) ^a	Gesamtrate SUE ^{a,b}	Therapieabbrüche aufgrund von UE ^{c,d}
COG ACCL0431	•	•	•	•	•	•	-
SIOPEL 6	•	•	•	•	•	•	•
<p>• wird dargestellt</p> <p>a: Inklusive Darstellung der UE nach SOC und PT</p> <p>b: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in der Studie COG ACCL0431 nur für den CIS+STS-Arm erfasst.</p> <p>c: Inklusive der Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)</p> <p>d: Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie COG ACCL0431 nicht systematisch erfasst.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstrument entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Hörverlust – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Hörverlust

Studie	Operationalisierung
COG ACCL0431	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil der Patienten mit Hörverlust – definiert über die ASHA-Kriterien – vier Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (vor der ersten CIS-Gabe).</p> <p>Die audiologische Untersuchung umfasste:</p> <ol style="list-style-type: none"> Messung der beidseitigen Reinton-Luftleitungsschwellen bei 500 bis 8.000 Hz Otoskopie durch einen Audiologen oder eine andere medizinische Fachkraft Bewertung der Immittanz Messung der evozierten otoakustischen Störung (otoacoustic emission, OAE) (sofern verfügbar) <p>Bei der ersten CIS-Behandlung konnte die audiologische Baseline-Untersuchung mehr als acht Tage vor der CIS-Behandlung durchgeführt werden. Bei Patienten, die vor der Chemotherapie eine kraniale Bestrahlung erhielten, musste die Baseline-Audiometrie nach Abschluss der Bestrahlung, aber vor Beginn der CIS-Chemotherapie durchgeführt werden. Im Fall einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, sollte die audiologische Untersuchung vier Wochen nach der letzten CIS-Behandlung während der Induktion (vor der Transplantation) und vier Wochen nach der Transplantation erfolgen. Bei Patienten, die auf CIS+STS* randomisiert wurden und die Pedmarqsi®-Behandlung vorzeitig abbrechen, bevor sie das geplante Behandlungsschema mit CIS und/oder hämatopoetischer Transplantation abgeschlossen hatten, wurden vier Wochen nach Abschluss des geplanten Behandlungsschemas die angegebenen Audiogramme durchgeführt.</p> <p>Die audiologischen Tests wurden mit klinischen Standard-Audiometern, Mittelohr-Analysatoren, Systemen für evozierte OAE-Systemen (falls verfügbar) durchgeführt. Bei Patienten, die zu jung waren, um bei den standardmäßigen audiometrischen Messungen zu kooperieren, sollte stattdessen die BAER gemessen werden. Zusätzlich wurde bei Kindern ab fünf Jahren eine Ultra-Hochfrequenz (ultra-high frequency, UHF)-Audiometrie in Studienzentren durchgeführt, in denen diese Modalität verfügbar war. Bei der UHF-Messung wurden die bilateralen Reinton-Luftleitungsschwellen bei 9.000 bis 16.000 Hz gemessen.</p> <p>Die Hördaten wurden von zwei verschiedenen, verblindeten zentralen Gutachtern ausgewertet. Sofern beide das gleiche Ergebnis generierten, wurde nur ein Tabellensatz präsentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Das Vorhandensein von Hörverlust wurde anhand der ASHA-Kriterien festgestellt:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 20 dB oder größere Abnahme der Reintonschwelle bei einer Testfrequenz 10 dB oder größere Abnahme bei zwei benachbarten Testfrequenzen Ausbleiben der Reaktion bei drei aufeinanderfolgenden Testfrequenzen, bei denen zuvor eine Reaktion erzielt wurde (die Veränderungen wurden im Verhältnis zur Baseline berechnet. Ergebnisse, die eine signifikante Veränderung des Hörvermögens anzeigten, mussten durch Wiederholung des Tests bestätigt werden) <p>Um das Responsekriterium für Hörverlust zu erfüllen, musste eines der o. g. Kriterien erfüllt sein. Die Schweregradbewertung des Hörverlusts erfolgt anhand des besseren Ohrs, Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p><u>Im Dossier dargestellt als:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) vier Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline (stratifiziert nach vorheriger kranialer Bestrahlung, Alter und CIS-Infusionsdauer) <p>RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert wurden basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH-Test) stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifikationsfaktoren zu Randomisierung „vorherige kraniale Bestrahlung (Ja / Nein)“, „Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ und „CIS-Infusionsdauer (< 2 vs. ≥ 2 Stunden)“ geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Ergänzend werden die Patienten mit Hörverlust anhand der jeweiligen Hörtests, die zur Ermittlung des Hörverlusts verwendet wurden deskriptiv dargestellt^a. Die Anzahl (N) der Patienten umfasst alle Patienten aus der ITT-Population, bei denen sowohl zu Baseline als auch zum Follow-up vier Wochen nach Ende der CIS-Behandlung Hördaten vorlagen.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
SIOPEL 6	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der Anteil der Patienten mit Hörverlust - definiert als Brock-Grad ≥ 1 (gemessen mittels Reintonaudiometrie [Pure-Tone Audiometry, PTA]). Gemessen wurde die Hörschwelle zu Baseline (vor Behandlungsstart) und nach Abschluss der Studienbehandlung und in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren, je nachdem, was später eintrat. Zu diesem Zweck fanden jährliche audiologische Untersuchungen während des Follow-up statt, bis eine zentral überprüfbare PTA vorlag (Alter $\geq 3,5$ Jahre). Bei Patienten im Alter von $\geq 3,5$ Jahren während der Behandlung erfolgte die Abschlussmessung sechs bis zwölf Wochen nach der letzten CIS-Dosis.</p> <p><u>Die audiologischen Untersuchungen umfassten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Messung der bilateralen Reinton-Luftleitungsschwellen bei 8.000, 4.000, 2.000, 1.000 und 500 Hz, beginnend mit den höheren Frequenzen.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Otoskopie • Bewertung der Immittanz oder Tympanometrie • Messung der TEOAEs und der DPOAEs in Einrichtungen, in denen diese Geräte verfügbar waren • Wenn ein Kind nicht kooperativ war oder sich zu unwohl fühlte, um bei der Verhaltensbeurteilung verlässliche Antworten zu geben, und/oder einen Mittelohrerguss hatte, so dass TEOAE und DPOAE nicht durchgeführt werden konnten, wurde dringend empfohlen, die Hörschwelle mit Hilfe der ABR zu ermitteln (idealerweise unter Verwendung von Tonimpulsen oder Klicks). <p>Alle audiologischen Untersuchungen wurden mit kalibrierten klinischen Standard-Audiometern und Mittelohr-Analysatoren durchgeführt.</p> <p><u>Messmethoden nach Alter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder jünger als zwölf Monate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Messung der Hörschwelle mittels Ablenkaudiometrie (visual reinforcement audiometry, VRA), entweder via Kopfhörer oder – wenn dies nicht möglich war - in einem Schallfeld mit dBA (A-Bewertung des Schallpegels)-Bewertung, welche zentral über die RDE-Website in eine Reinton-Hörschwelle umgerechnet wurde ○ Tympanometrie ○ TEOAE ○ DPOAE <p>Zur Schätzung der Hörschwellen wurden, wenn möglich, Klick- oder Tonimpuls-evozierte ABRs verwendet. Wenn ABR nicht verfügbar war, wurden akustische Reflexschwellen gemessen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder zwischen 12 und 42 Monaten <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung durch VRA oder konditionierte Spielaudiometrie (Hörschwellen aus Schallfeldmessungen wurden mittels dBA-Bewertung in HL umgewandelt) ○ Tympanometrie ○ TEOAE ○ DPOAE • Kinder ab 3,5 Jahren <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung mittels Spielaudiometrie wie oben beschrieben oder Standard-

Studie	Operationalisierung																		
	<p>Reintonschwelle</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tympanometrie ○ TEOAE ○ DPOAE <p><u>Das Ausmaß des Hörverlusts wurde anhand der Brock-Skala bewertet:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bilateraler Hörverlust</th> <th>Grad</th> <th>Bezeichnung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 40 dB in allen Frequenzen</td> <td>0</td> <td>Minimal</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 dB nur bei 8.000 Hz</td> <td>1</td> <td>Mild</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 dB bei 4.000 Hz und höher</td> <td>2</td> <td>Moderat</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 dB bei 2.000 Hz und höher</td> <td>3</td> <td>Fortgeschritten</td> </tr> <tr> <td>≥ 40 dB bei 1.000 Hz und höher</td> <td>4</td> <td>Schwerwiegend</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prädefiniert war die Auswertung des schlechteren Ohrs - in Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wurde im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier analog zur Studie COG ACCL0431 die Auswertung anhand des besseren Ohrs gewählt, Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet. Die Einstufung erfolgte durch ein zentrales, verblindetes Gutachter-Komitee.</p> <p><u>Im Dossier dargestellt als:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Brock Grad ≥ 1 Hörverlust nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (stratifiziert nach Land, medianem Alter und PRETEXT-Klassifizierung) <p>RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifikationsfaktoren zu Randomisierung „Land“, „medianes Alter“ (< 15 vs. > 15 Monate) und „Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT)-Klassifizierung“ (I und II vs. III) geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Im CSR der Studie SIOPEL 6 wurde für den Endpunkt Hörverlust sowohl eine stratifizierte als auch eine nicht stratifizierte Analyse dargestellt – im vorliegenden Dossier wird die stratifizierte Analyse als Primäranalyse dargestellt [16]. Die nicht stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>	Bilateraler Hörverlust	Grad	Bezeichnung	< 40 dB in allen Frequenzen	0	Minimal	≥ 40 dB nur bei 8.000 Hz	1	Mild	≥ 40 dB bei 4.000 Hz und höher	2	Moderat	≥ 40 dB bei 2.000 Hz und höher	3	Fortgeschritten	≥ 40 dB bei 1.000 Hz und höher	4	Schwerwiegend
Bilateraler Hörverlust	Grad	Bezeichnung																	
< 40 dB in allen Frequenzen	0	Minimal																	
≥ 40 dB nur bei 8.000 Hz	1	Mild																	
≥ 40 dB bei 4.000 Hz und höher	2	Moderat																	
≥ 40 dB bei 2.000 Hz und höher	3	Fortgeschritten																	
≥ 40 dB bei 1.000 Hz und höher	4	Schwerwiegend																	

Studie	Operationalisierung
	<p>* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Anhand der folgenden Kriterien dargestellt: Abnahme der konventionellen Hörfrequenz (sowohl Kopfhörer- als auch Soundfield-Messungen), abnorme audiometrische Ergebnisse, abnorme ABR/BAER-Ergebnisse, Verschlechterung der ABR/BAER-Ergebnisse; Normales Hörvermögen wurde dabei wie folgt definiert: bei konventioneller Audiometrie (Kopfhörer) als bilaterale Reintonschwellen von 20 dB Hörniveau (hearing level, HL) oder weniger bei Frequenzen zwischen 500 und 8.000 Hz; bei Soundfield-Messungen als minimale Ansprechschwelle von 25 dB oder weniger bei Frequenzen zwischen 500 und 8.000 Hz; bei BAER/ABR-Messungen als Schwellen in dB nHL (normal hearing level), die Verhaltensschwellen von 20 dB HL oder weniger entsprechen</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hörverlust 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
COG ACCL0431	hoch	ja	ja	Ja	ja	niedrig
SIOPEL 6	hoch	ja	ja	Ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Erfassung des Hörverlusts basiert auf audiometrischen Untersuchungen und wurde von verblindeten Erhebenden zentral ausgewertet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

In zwei früheren Verfahren hat der G-BA den Endpunkt „Hörvermögen mittels (Reinton-)Audiometrie“ bereits als standardisiert, valide, reliabel und patientenrelevant eingestuft [45; 46].

Für die Analyse des Endpunktes Hörverlust ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431

COG ACCL0431 ITT-Population	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS *	CIS	RR	OR	ARR
N	61	64			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien)					
n (%)	61 (100)	64 (100)	0,69 [0,491; 0,966]	0,43 [0,205; 0,914]	-0,19 [-0,360; -0,026]
Ja, n (%)	26 (43)	40 (62)	0,0310	0,0281	0,0232
Nein, n (%)	35 (57)	24 (38)			
<p>RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifikationsfaktoren zu Randomisierung „vorherige kraniale Bestrahlung (Ja / Nein)“, „Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ und „CIS-Infusionsdauer (< 2 vs. ≥ 2 Stunden)“ geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für den Endpunkt Hörverlust einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Pedmarqsi® (RR: 0,69 [0,491; 0,966], p = 0,0310).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Jeweilige Hörtests) – Studie COG ACCL0431 (deskriptive Darstellung)

COG ACCL0431 ITT-Population ^a	Behandlungsarm	
	CIS+STS*	CIS
N	49	55
Nein, n (%)	35 (71,4)	24 (43,6)
Ja, n (%)	14 (28,6)	31 (56,4)
Abnahme der	13 (92,9)	28 (90,3)

COG ACCL0431 ITT-Population ^a	Behandlungsarm	
	CIS+STS*	CIS
konventionellen Hörfrequenz ^b		
Abnorme audiometrische Ergebnisse	13 (92,9)	24 (77,4)
Abnorme ABR/BAER-Ergebnisse	1 (7,1)	3 (9,7)
Verschlechterung der ABR/BAER-Ergebnisse	1 (7,1)	3 (9,7)

a: Die Anzahl (N) der Patienten umfasst alle Patienten aus der ITT-Population, bei denen sowohl zu Baseline als auch zum Follow-up vier Wochen nach Ende der CIS-Behandlung Hördaten vorlagen.

b: Die Abnahme der konventionellen Hörfrequenz umfasste sowohl Kopfhörer- als auch Soundfield-Messungen.

Anmerkung: Der Hörverlust wurde anhand der ASHA-Kriterien durch Vergleich von Baseline mit dem Follow-up vier Wochen nach Ende der CIS-Behandlung beurteilt. Die Patienten können in mehreren Hörtests gezählt worden sein.

Quelle: [4]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Hörverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6

SIOPEL 6 ITT- Population	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	57	52			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1)					
n (%)	57 (100)	52 (100)	0,54 [0,372;	0,28 [0,124;	-0,32 [-0,507;
Ja, n (%)	20 (35)	35 (67)	0,791]	0,645]	-0,131]
Nein, n (%)	37 (65)	17 (33)	0,0015	0,0027	0,0009

RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert wurden basierend auf einem CMH-Test stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifikationsfaktoren zu Randomisierung „Land“, „medianes Alter“ (< 15 vs. > 15 Monate) und „Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT)-Klassifizierung“ (I und II vs. III) geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für den Endpunkt Hörverlust einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Pedmarqsi® (RR: 0,54 [0,372; 0,791], p = 0,0015).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Sicherheit (inkl. Überleben) – RCT**4.3.1.3.1.1.2 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 4-27: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
COG ACCL0431	<p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ist definiert über die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Randomisierung bis zum Tod. Patienten ohne Ereignis im definierten Beobachtungszeitraum wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert.</p> <p>Es fand eine Nachverfolgung des OS zu folgenden Zeitpunkten statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle sechs Monate über drei Jahre nach Abschluss der Chemotherapie • alle zwölf Monate für bis zu zehn Jahre nach Studieneintritt <p><u>Im Dossier dargestellt als:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle • Zeit bis zum Tod • Kaplan-Meier-Kurve (und 95 %-KI) <p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Das HR und die 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>Im SAP der Studie COG ACCL0431 war eine Auswertung für das OS stratifiziert nach „vorheriger kraniale Bestrahlung (Ja / Nein)“, „Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ und „CIS-Infusionsdauer (< 2 vs. ≥ 2 Stunden)“ geplant [17]. In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wird im Hauptteil die nicht stratifizierte Analyse dargestellt. Die stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
SIOPEL 6	<p>Siehe COG ACCL0431, mit Ausnahme von:</p> <p>Die Patienten wurden über fünf Jahre nach Behandlungsende regelmäßig nachverfolgt. Nach fünf Jahren war eine weitere Nachverfolgung, wenn klinisch indiziert, weiter möglich.</p> <p><u>Im Dossier dargestellt als:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Todesfälle • Zeit bis zum Tod • Kaplan-Meier-Kurve (und 95 %-KI)

Studie	Operationalisierung
	<p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Das HR und die 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>Im SAP der Studie SIOPEL 6 war eine Auswertung für das OS stratifiziert nach „Land“, „medianes Alter“ (< 15 vs. > 15 Monate) und „Pre-treatment Tumor Extension (PRETEXT)-Klassifizierung“ (I und II vs. III) geplant [16]. In Übereinstimmung mit den Zulassungsbehörden wird im Hauptteil die nicht stratifizierte Analyse dargestellt. Die stratifizierte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

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 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
COG ACCL0431	hoch	nein	ja	Ja	ja	niedrig
SIOPEL 6	hoch	nein	ja	Ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Endpunkterheber für diesen Endpunkt

waren nicht verblindet. Die Erfassung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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 Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431

COG ACCL0431 <i>ITT-Population</i>	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	61	64			
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) ^a					
n (%)	61 (100)	64 (100)	1,57	1,81	0,11
Ja, n (%)	18 (30)	12 (19)	[0,829;	[0,787;	[-0,042;
Nein, n (%)	43 (70)	52 (81)	2,987]	4,180]	0,257]
			0,1592	0,1592	0,1574
<p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>a: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre).</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431

COG ACCL0431 ITT-Population	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	CIS+STS*	CIS	
N	61	64	
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) (Monate) ^a			
n (%)	61 (100)	64 (100)	0,9567 1,79 [0,862; 3,724] 0,1137
Ereignisse (%)	18 (30)	12 (19)	
[Min, Max]	[2,73; 99,42]	[6,87; 99,29]	
10. Perzentil	11,70	14,88	
25. Perzentil	30,39	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil	NA	NA	
90. Perzentil	NA	NA	
<p>Das HR und die 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>a: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre).</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

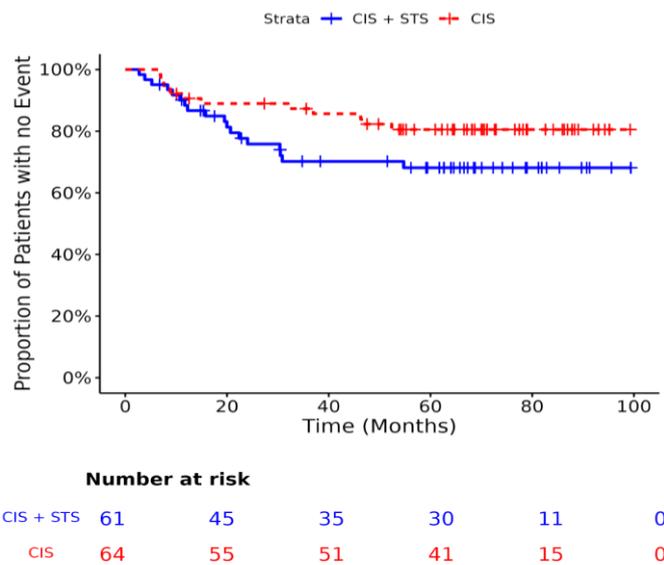


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6

SIOPEL6 ITT- Population	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	57	52			
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)^a					
n (%)	57 (100)	52 (100)	0,46	0,44	-0,04
Ja, n (%)	2 (4)	4 (8)	[0,087; 2,388]	[0,077; 2,489]	[-0,129; 0,045]
Nein, n (%)	55 (96)	48 (92)	0,3388	0,3388	0,3446

RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

a: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6

SIOPEL 6 ITT-Population	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	CIS+STS*	CIS	
N	57	52	
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) (Monate) ^a			
n (%)	57 (100)	52 (100)	0,1354 0,44 [0,081; 2,410] 0,3291
Ereignisse (%)	2 (4)	4 (8)	
[Min, Max]	[14,52; 110,95]	[2,79; 102,74]	
10. Perzentil	NA	NA	
25. Perzentil	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil	NA	NA	
90. Perzentil	NA	NA	
<p>Das HR und die 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>a: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>			

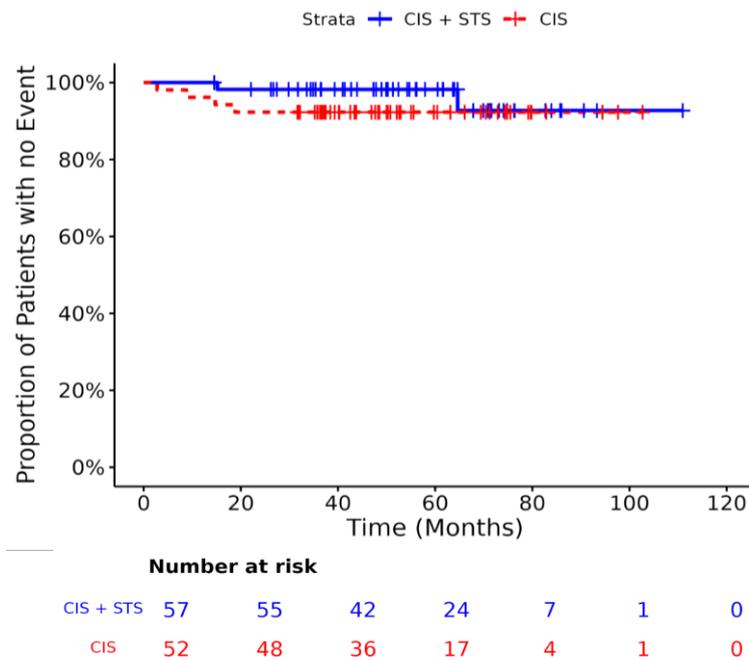


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für den Endpunkt Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 4-33: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
COG ACCL0431	Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden auf Grundlage von MedDRA v.21 einer

Studie	Operationalisierung
	<p>Systemorganklasse (SOC) und einem Preferred Term (PT) zugeordnet und anhand von CTCAE Version 4.0 bewertet.</p> <p>Es wurden UEs berichtet, die bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten. Berichtet werden mussten: 1) ob das Kind in dieser Studie mindestens eine Dosis des Studienmedikaments ("Prüfpräparat") erhalten hat; 2) die Merkmale der UE einschließlich des Grades (Schweregrad), der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat und die Erwartbarkeit der UE; 3) die Phase (1, 2 oder 3) der Studie; und 4) ob ein Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts mit dem Ereignis verbunden war oder nicht. UEs, die mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten, wurden berichtet, wenn es sich um folgende UEs handelte (Zusammenhang zur Studienmedikation: möglich, wahrscheinlich, possible, oder definitiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 oder 5 (unerwartet) • Grad 3 (unerwartet) mit Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes • Grad 5 (erwartet) <p>Die Einstufung der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE-Grad erfolgte anhand der im Studienprotokoll und in der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.0 festgelegten Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (leicht) • Grad 2 (moderat) • Grad 3 (schwer und unerwünscht) • Grad 4 (möglicherweise lebensbedrohlich oder behindernd) • Grad 5 (Tod) <p>Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden in dieser Studie von den Studienzentren nicht systematisch erfasst und daher in der klinischen Datenbank nicht zuverlässig identifiziert. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier erfolgt für diese Studie eine deskriptive Beschreibung anhand von Untersuchungsberichten für die betroffenen Patienten.</p> <p>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUEs)</p> <p>SUEs wurden nur für Patienten berichtet, die in den CIS+STS*-Arm randomisiert wurden. Es wurden solche Ereignisse als SUE definiert, die die Adverse Event Expedited Reporting System (AdEERS)-Anforderungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes Ereignis, das zu einer anhaltenden oder erheblichen Unfähigkeit/erheblichen Störung der Fähigkeit zur Ausübung normaler Lebensfunktionen führt oder • zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler oder • bei dem es sich um ein Important Medical Event (IME) handelt, das nach medizinischem Ermessen des Prüfarztes den Patienten gefährden und ein Eingreifen erfordern kann, um ein schwerwiegendes UE zu verhindern. <p>Diese müssen über AdEERS gemeldet werden, wenn das Ereignis nach der Verabreichung der Studienmedikation auftritt [58].</p> <p><u>Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (jeglicher Schweregrad) • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 mildem UE (Grad 1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Milde UE (Grad 1) nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 moderatem UE (Grad 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate UE (Grad 2) nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schweren UE (\geq Grad 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere UE (\geq Grad 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT (nur für CIS+STS-Arm erhoben), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten <p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Binäre Analysen waren im SAP der Studie COG ACCL0431 als stratifizierte Analysen definiert – im vorliegenden Dossier werden in Übereinstimmung mit der Darstellung zum Gesamtüberleben und der Auswertung im Rahmen der SIOPEL 6 die Sicherheitsendpunkte nicht stratifiziert dargestellt [17]. Die stratifizierten Analysen befinden sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Analysen erfolgten anhand der Safety-Population.</p>
SIOPEL 6	<p>Siehe COG ACCL0431, mit Ausnahme von:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein UE war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich abnormaler Laborbefunde), Symptom oder jede Krankheit, das/die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob es mit diesem kausal in Verbindung steht oder nicht.</p> <p>UE wurden während der gesamten Behandlungsphase und bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments aufgezeichnet.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden gemäß MedDRA v.21 der Systemorganklasse (SOC) und dem <i>Preferred Term</i> (PT) zugeordnet und anhand von CTCAE Version 3.0 bewertet.</p> <p>Folgende PTs sollten im CRF spezifisch abgefragt und der Schweregrad eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktion/Überempfindlichkeit • Febrile Neutropenie

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion • Hypomagnesiämie • Hypernatriämie • Erbrechen • Übelkeit • Linksventrikuläre systolische Dysfunktion • Bluthochdruck <p>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war jedes unerwünschte medizinische Ereignis oder jede unerwünschte Wirkung, die bei einer beliebigen Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war (bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses vom Tod bedroht war; es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre), • einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden stationären Krankenhausaufenthalts erforderte (Krankenhausaufenthalt wurde als ungeplante, formelle stationäre Aufnahme definiert, auch wenn der Krankenhausaufenthalt eine Vorsichtsmaßnahme zur weiteren Beobachtung war. Somit wurden Krankenhausaufenthalte für protokollarische Behandlungen [z. B. das Legen eines Katheters], elektive Eingriffe [es sei denn, sie wurden aufgrund einer Verschlimmerung der Symptome vorgezogen] oder aus sozialen Gründen [z. B. Entlastungspflege] nicht als SUE betrachtet), • zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führte, • eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler darstellte, • vom Prüfer anderweitig als medizinisch bedeutsam eingestuft wurde, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Krankheit, • Überdosierung, • Zweites primäres Malignom, • Unerwartete Toxizitäten des Grades 3 oder 4. <p>SUE wurden während der Behandlungsphase und des Follow-ups (regulär bis zu 5 Jahre) aufgezeichnet.</p> <p><u>Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem

Studie	Operationalisierung
	<p style="text-align: center;">Studienarm auftraten (jeglicher Schweregrad)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 mildem UE (Grad 1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Milde UE (Grad 1) nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 moderatem UE (Grad 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate UE (Grad 2) nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schweren UE (\geq Grad 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere UE (\geq Grad 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten • Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) <p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.</p> <p>Die Analysen erfolgten anhand der Safety-Population.</p>
	<p>* Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®) Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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
COG ACCL0431	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
SIOPEL 6	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Endpunkterheber für diesen Endpunkt waren nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	59	64			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (Gesamtrate)					
n (%)	59 (100)	64 (100)	1,05	1,69	0,04
Ja (%)	55 (93)	57 (89)	[0,938; 1,168]	[0,468; 6,092]	[-0,058; 0,141]
Nein (%)	4 (7)	7 (11)	0,4195	0,4195	0,4142
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (19)	16 (25)	0,75 [0,377; 1,474] 0,3949	0,69 [0,289; 1,634] 0,3949	-0,06 [-0,209; 0,082] 0,3914

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

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	59	64	RR	OR	ARR
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (54)	38 (59)	0,91 [0,670; 1,245] 0,5654	0,81 [0,397; 1,658] 0,5654	-0,05 [-0,226; 0,124] 0,5651
Anämie	30 (51)	36 (56)	0,90 [0,649; 1,259] 0,5483	0,80 [0,395; 1,637] 0,5483	-0,05 [-0,230; 0,122] 0,5479
Febrile Neutropenie	14 (24)	19 (30)	0,80 [0,442; 1,446] 0,4562	0,74 [0,330; 1,647] 0,4562	-0,06 [-0,216; 0,096] 0,4539
Erkrankungen des Immunsystems	6 (10)	3 (5)	2,17 [0,568; 8,285] 0,2435	2,30 [0,549; 9,657] 0,2435	0,05 [-0,038; 0,148] 0,2474
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (54)	23 (36)	1,51 [1,009; 2,257] 0,0414	2,11 [1,025; 4,354] 0,0414	0,18 [0,010; 0,356] 0,0383
Hypernatriämie	7 (12)	4 (6)	1,90 [0,585; 6,156] 0,2757	2,02 [0,560; 7,287] 0,2757	0,06 [-0,045; 0,158] 0,2788
Hypokaliämie	16 (27)	13 (20)	1,34 [0,704; 2,534] 0,3743	1,46 [0,632; 3,371] 0,3743	0,07 [-0,082; 0,218] 0,3747
Hyponatriämie	8 (14)	4 (6)	2,17 [0,689; 6,831] 0,1723	2,35 [0,669; 8,270] 0,1723	0,07 [-0,032; 0,179] 0,1748
Hypophosphatämie	12 (20)	7 (11)	1,86 [0,785; 4,405] 0,1495	2,08 [0,758; 5,702] 0,1495	0,09 [-0,034; 0,222] 0,1501
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (20)	8 (12)	1,63 [0,715; 3,701] 0,2392	1,79 [0,674; 4,738] 0,2392	0,08 [-0,052; 0,209] 0,2402
Stomatitis	8 (14)	4 (6)	2,17 [0,689; 6,831] 0,1723	2,35 [0,669; 8,270] 0,1723	0,07 [-0,032; 0,179] 0,1748
Untersuchungen	54 (92)	57 (89)	1,03 [0,915; 1,154] 0,6456	1,33 [0,397; 4,432] 0,6456	0,02 [-0,080; 0,129] 0,6438
Alaninamino-transferase erhöht	10 (17)	9 (14)	1,21 [0,527; 2,759] 0,6581	1,25 [0,468; 3,321] 0,6581	0,03 [-0,099; 0,157] 0,6588
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (10)	9 (14)	0,72 [0,274; 1,909] 0,5098	0,69 [0,230; 2,078] 0,5098	-0,04 [-0,154; 0,076] 0,5066

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	59	64	RR	OR	ARR
Neutrophilenzahl erniedrigt	49 (83)	53 (83)	1,00 [0,854; 1,177] 0,9720	1,02 [0,397; 2,604] 0,9720	0,00 [-0,131; 0,135] 0,9720
Thrombozytenzahl vermindert	38 (64)	39 (61)	1,06 [0,805; 1,389] 0,6912	1,16 [0,558; 2,412] 0,6912	0,03 [-0,136; 0,206] 0,6908
Leukozytenzahl erniedrigt	38 (64)	42 (66)	0,98 [0,757; 1,272] 0,8874	0,95 [0,451; 1,990] 0,8874	-0,01 [-0,181; 0,157] 0,8875
<p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT besteht ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Pedmarqsi® für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 1,51 [1,009; 2,257], p = 0,0414).

Für alle anderen SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	1,10 [0,983; 1,231] 0,0980	3,64 [0,721; 18,401] 0,0980	0,09 [-0,013; 0,188] 0,0893
Ja (%)	51 (96)	49 (88)			
Nein (%)	2 (4)	7 (12)			

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

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (43)	23 (41)	1,06 [0,681; 1,639] 0,8060	1,10 [0,514; 2,353] 0,8060	0,02 [-0,162; 0,209] 0,8060
Infektion	22 (42)	22 (39)	1,06 [0,670; 1,667] 0,8130	1,10 [0,510; 2,358] 0,8130	0,02 [-0,162; 0,207] 0,8130
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (19)	12 (21)	0,88 [0,416; 1,865] 0,7392	0,85 [0,334; 2,180] 0,7392	-0,03 [-0,176; 0,125] 0,7387
Febrile Neutropenie	8 (15)	11 (20)	0,77 [0,335; 1,762] 0,5316	0,73 [0,268; 1,977] 0,5316	-0,05 [-0,187; 0,096] 0,5296
Erkrankungen des Immunsystems	7 (13)	6 (11)	1,23 [0,443; 3,431] 0,6881	1,27 [0,397; 4,052] 0,6881	0,02 [-0,097; 0,147] 0,6886
Überempfind- lichkeit	7 (13)	6 (11)	1,23 [0,443; 3,431] 0,6881	1,27 [0,397; 4,052] 0,6881	0,02 [-0,097; 0,147] 0,6886
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	30 (57)	21 (38)	1,51 [1,000; 2,279] 0,0457	2,17 [1,010; 4,679] 0,0457	0,19 [0,007; 0,375] 0,0419
Hyper- magnesiämie	6 (11)	3 (5)	2,11 [0,557; 8,022] 0,2582	2,26 [0,534; 9,523] 0,2582	0,06 [-0,044; 0,163] 0,2597
Hypernatriämie	14 (26)	2 (4)	7,40 [1,764; 31,005] 0,0008	9,69 [2,082; 45,110] 0,0008	0,23 [0,100; 0,357] 0,0005
Hypokaliämie	8 (15)	1 (2)	8,45 [1,094; 65,310] 0,0116	9,78 [1,179; 81,123] 0,0116	0,13 [0,031; 0,236] 0,0109
Hypomagnesiämie	17 (32)	16 (29)	1,12 [0,635; 1,985] 0,6907	1,18 [0,521; 2,675] 0,6907	0,04 [-0,138; 0,208] 0,6907
Hypo- phosphatämie	8 (15)	1 (2)	8,45 [1,094; 65,310] 0,0116	9,78 [1,179; 81,123] 0,0116	0,13 [0,031; 0,236] 0,0109
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	47 (89)	33 (59)	1,50 [1,185; 1,911] 0,0004	5,46 [2,003; 14,881] 0,0004	0,30 [0,143; 0,452] 0,0002

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

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
Diarrhö	5 (9)	6 (11)	0,88 [0,286; 2,714] 0,8245	0,87 [0,248; 3,033] 0,8245	-0,01 [-0,126; 0,100] 0,8242
Übelkeit	21 (40)	17 (30)	1,31 [0,778; 2,190] 0,3103	1,51 [0,682; 3,324] 0,3103	0,09 [-0,086; 0,271] 0,3088
Erbrechen	45 (85)	30 (54)	1,58 [1,211; 2,074] 0,0004	4,88 [1,948; 12,199] 0,0004	0,31 [0,151; 0,476] 0,0002
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	3 (6)	6 (11)	0,53 [0,139; 2,006] 0,3380	0,50 [0,118; 2,111] 0,3380	-0,05 [-0,153; 0,052] 0,3322
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	11 (21)	10 (18)	1,16 [0,538; 2,509] 0,7014	1,20 [0,465; 3,125] 0,7014	0,03 [-0,119; 0,177] 0,7017
Fieber	8 (15)	5 (9)	1,69 [0,590; 4,842] 0,3208	1,81 [0,553; 5,943] 0,3208	0,06 [-0,060; 0,184] 0,3216
Untersuchungen	33 (62)	29 (52)	1,20 [0,866; 1,670] 0,2696	1,54 [0,716; 3,297] 0,2696	0,10 [-0,080; 0,290] 0,2665
Akustische Stimulationstests	11 (21)	12 (21)	0,97 [0,468; 2,003] 0,9313	0,96 [0,382; 2,412] 0,9313	-0,01 [-0,160; 0,146] 0,9313
Alaninamino- transferase erhöht	6 (11)	12 (21)	0,53 [0,214; 1,306] 0,1555	0,47 [0,162; 1,355] 0,1555	-0,10 [-0,238; 0,036] 0,1488
Aspartatamino- transferase erhöht	9 (17)	10 (18)	0,95 [0,419; 2,156] 0,9041	0,94 [0,349; 2,534] 0,9041	-0,01 [-0,151; 0,134] 0,9040
Gamma-Glutamyl- transferase erhöht	4 (8)	7 (12)	0,60 [0,187; 1,945] 0,3909	0,57 [0,157; 2,077] 0,3909	-0,05 [-0,162; 0,063] 0,3864
Hämoglobin erniedrigt	18 (34)	16 (29)	1,19 [0,680; 2,079] 0,5437	1,29 [0,571; 2,896] 0,5437	0,05 [-0,120; 0,228] 0,5436
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (23)	12 (21)	1,06 [0,521; 2,142] 0,8786	1,07 [0,434; 2,656] 0,8786	0,01 [-0,144; 0,168] 0,8787

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
<p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT bestehen statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Pedmarqsi® für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 1,51 [1,000; 2,279]; p = 0,0457) sowie deren PTs Hyponatriämie (RR: 7,40 [1,764; 31,005]; p = 0,0008), Hypokaliämie (RR: 8,45 [1,094; 65,310]; p = 0,0116), Hyperphosphatämie (RR: 8,45 [1,094; 65,310]; p = 0,0116) und für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 1,50 [1,185; 1,911]; p = 0,0004) sowie deren PT Erbrechen (RR: 1,58 [1,211; 2,074]; p = 0,0004).

Für alle weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3.1 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – RCT

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)

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

COG ACCL0431 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	59	64	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Gesamtrate)					
n (%)	59 (100)	64 (100)	2,17	2,35	0,07
Ja (%)	8 (14)	4 (6)	[0,689; 6,831]	[0,669; 8,270]	[-0,032; 0,179]
Nein (%)	51 (86)	60 (94)	0,1723	0,1723	0,1748
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (12)	4 (6)	1,90 [0,585; 6,156] 0,2757	2,02 [0,560; 7,287] 0,2757	0,06 [-0,045; 0,158] 0,2788
Hypernatriämie	7 (12)	4 (6)	1,90 [0,585; 6,156] 0,2757	2,02 [0,560; 7,287] 0,2757	0,06 [-0,045; 0,158] 0,2788
RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi ² -Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.					
Quelle: [13]					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Gesamtrate) und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	1,27	3,84	0,19
Ja (%)	48 (91)	40 (71)	[1,052; 1,529]	[1,293; 11,402]	[0,049; 0,333]
Nein (%)	5 (9)	16 (29)	0,0113	0,0113	0,0083
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (11)	5 (9)	1,27 [0,411; 3,909] 0,6786	1,30 [0,373; 4,550] 0,6786	0,02 [-0,089; 0,137] 0,6792

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

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Erkrankungen des Immunsystems	6 (11)	5 (9)	1,27 [0,411; 3,909] 0,6786	1,30 [0,373; 4,550] 0,6786	0,02 [-0,089; 0,137] 0,6792
Überempfindlichkeit	6 (11)	5 (9)	1,27 [0,411; 3,909] 0,6786	1,30 [0,373; 4,550] 0,6786	0,02 [-0,089; 0,137] 0,6792
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29 (55)	17 (30)	1,80 [1,131; 2,873] 0,0101	2,77 [1,264; 6,080] 0,0101	0,24 [0,063; 0,424] 0,0081
Hypernatriämie	11 (21)	2 (4)	5,81 [1,351; 25,000] 0,0057	7,07 [1,486; 33,640] 0,0057	0,17 [0,052; 0,291] 0,0048
Hypokaliämie	8 (15)	1 (2)	8,45 [1,094; 65,310] 0,0116	9,78 [1,179; 81,123] 0,0116	0,13 [0,031; 0,236] 0,0109
Hypomagnesiämie	17 (32)	14 (25)	1,28 [0,705; 2,336] 0,4131	1,42 [0,614; 3,268] 0,4131	0,07 [-0,099; 0,240] 0,4126
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (70)	26 (46)	1,50 [1,078; 2,097] 0,0135	2,67 [1,214; 5,863] 0,0135	0,23 [0,054; 0,414] 0,0108
Übelkeit	16 (30)	12 (21)	1,41 [0,737; 2,692] 0,2954	1,59 [0,666; 3,773] 0,2954	0,09 [-0,076; 0,251] 0,2945
Erbrechen	31 (58)	23 (41)	1,42 [0,967; 2,097] 0,0691	2,02 [0,943; 4,335] 0,0691	0,17 [-0,011; 0,359] 0,0649
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (13)	6 (11)	1,23 [0,443; 3,431] 0,6881	1,27 [0,397; 4,052] 0,6881	0,02 [-0,097; 0,147] 0,6886
Fieber	6 (11)	5 (9)	1,27 [0,411; 3,909] 0,6786	1,30 [0,373; 4,550] 0,6786	0,02 [-0,089; 0,137] 0,6792
Untersuchungen	22 (42)	19 (34)	1,22 [0,753; 1,988] 0,4141	1,38 [0,635; 3,007] 0,4141	0,08 [-0,106; 0,257] 0,4132
Alaninamino-transferase erhöht	4 (8)	7 (12)	0,60 [0,187; 1,945] 0,3909	0,57 [0,157; 2,077] 0,3909	-0,05 [-0,162; 0,063] 0,3864
Aspartatamino-transferase erhöht	7 (13)	7 (12)	1,06 [0,397; 2,810]	1,07 [0,347; 3,272]	0,01 [-0,119; 0,133]

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
			0,9121	0,9121	0,9122
Hämoglobin erniedrigt	9 (17)	4 (7)	2,38 [0,779; 7,259] 0,1132	2,66 [0,766; 9,229] 0,1132	0,10 [-0,023; 0,220] 0,1126

RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Ergebnisse der Studie SIOPEL 6 zeigen signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Pedmarqsi® für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE (Gesamtrate) (RR: 1,27 [1,052; 1,529]; p = 0,0113) und für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE nach SOC und PT für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 1,80 [1,131; 2,873]; p = 0,0101) sowie deren PTs Hyponatriämie (RR: 5,81 [1,351; 25,000]; p = 0,0057), Hypokaliämie (RR: 8,45 [1,094; 65,310]; p = 0,0116) und die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 1,50 [1,078; 2,097] 0,0135).

Für alle weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (moderat) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	59	64	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE (Gesamtrate)					
n (%)	59 (100)	64 (100)	1,74 [0,601; 5,009]	1,85 [0,570; 6,015]	0,06 [-0,052; 0,167]
Ja (%)	8 (14)	5 (8)	0,3003	0,3003	0,3029
Nein (%)	51 (86)	59 (92)			

COG ACCL0431 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
*Keine SOC/kein PT trat bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auf					
RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi ² -Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.					
Quelle: [13]					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE (Gesamtrate) und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (moderat) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 <i>Safety-Population</i> SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	1,22	2,45	0,15
Ja (%)	45 (85)	39 (70)	[0,991; 1,499]	[0,955; 6,298]	[-0,002; 0,307]
Nein (%)	8 (15)	17 (30)	0,0582	0,0582	0,0525
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (17)	6 (11)	1,58 [0,605; 4,149] 0,3425	1,70 [0,562; 5,170] 0,3425	0,06 [-0,067; 0,192] 0,3430
Infektion	9 (17)	6 (11)	1,58 [0,605; 4,149] 0,3425	1,70 [0,562; 5,170] 0,3425	0,06 [-0,067; 0,192] 0,3430
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (21)	4 (7)	2,91 [0,986; 8,565] 0,0392	3,40 [1,011; 11,469] 0,0392	0,14 [0,008; 0,264] 0,0376
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (72)	19 (34)	2,11 [1,413; 3,161] 0,0001	4,93 [2,185; 11,138] 0,0001	0,38 [0,204; 0,551] < 0,0001
Übelkeit	8 (15)	5 (9)	1,69 [0,590; 4,842] 0,3208	1,81 [0,553; 5,943] 0,3208	0,06 [-0,060; 0,184] 0,3216

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Erbrechen	37 (70)	17 (30)	2,30 [1,489; 3,551] < 0,0001	5,31 [2,342; 12,016] < 0,0001	0,39 [0,222; 0,567] < 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2)	6 (11)	0,18 [0,022; 1,414] 0,0602	0,16 [0,019; 1,379] 0,0602	-0,09 [-0,177; 0,001] 0,0516
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (11)	5 (9)	1,27 [0,411; 3,909] 0,6786	1,30 [0,373; 4,550] 0,6786	0,02 [-0,089; 0,137] 0,6792
Untersuchungen	24 (45)	22 (39)	1,15 [0,742; 1,790] 0,5263	1,28 [0,597; 2,739] 0,5263	0,06 [-0,125; 0,245] 0,5258
Akustische Stimulationstests	6 (11)	6 (11)	1,06 [0,363; 3,072] 0,9195	1,06 [0,321; 3,531] 0,9195	0,01 [-0,112; 0,124] 0,9195
Hämoglobin erniedrigt	13 (25)	14 (25)	0,98 [0,510; 1,889] 0,9545	0,97 [0,408; 2,328] 0,9545	-0,00 [-0,167; 0,157] 0,9545

RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE nach SOC und PT weisen die Ergebnisse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pedmarqsi® für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (RR: 2,91 [0,986; 8,565]; p = 0,0392), die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 2,11 [1,413; 3,161]; p = 0,0001) sowie deren PT Erbrechen (RR: 2,30 [1,489; 3,551]; p < 0,0001) auf.

Für alle weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population)

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	59	64			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtrate)					
n (%)	59 (100)	64 (100)	1,05 [0,938; 1,168]	1,69 [0,468; 6,092]	0,04 [-0,058; 0,141]
Ja (%)	55 (93)	57 (89)	0,4195	0,4195	0,4142
Nein (%)	4 (7)	7 (11)			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (17)	16 (25)	0,68 [0,334; 1,374] 0,2746	0,61 [0,253; 1,483] 0,2746	-0,08 [-0,223; 0,062] 0,2695
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	1 (2)	5 (8)	0,22 [0,026; 1,803] 0,1156	0,20 [0,023; 1,795] 0,1156	-0,06 [-0,135; 0,012] 0,1030
Sepsis	3 (5)	5 (8)	0,65 [0,163; 2,605] 0,5400	0,63 [0,144; 2,770] 0,5400	-0,03 [-0,114; 0,059] 0,5361
Harnwegsinfektion	3 (5)	1 (2)	3,25 [0,348; 30,426] 0,2712	3,38 [0,341; 33,382] 0,2712	0,04 [-0,029; 0,099] 0,2789
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (54)	38 (59)	0,91 [0,670; 1,245] 0,5654	0,81 [0,397; 1,658] 0,5654	-0,05 [-0,226; 0,124] 0,5651
Anämie	30 (51)	36 (56)	0,90 [0,649; 1,259] 0,5483	0,80 [0,395; 1,637] 0,5483	-0,05 [-0,230; 0,122] 0,5479
Febrile Neutropenie	14 (24)	19 (30)	0,80 [0,442; 1,446] 0,4562	0,74 [0,330; 1,647] 0,4562	-0,06 [-0,216; 0,096] 0,4539
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	29 (49)	22 (34)	1,43 [0,933; 2,191] 0,0965	1,85 [0,893; 3,813] 0,0965	0,15 [-0,025; 0,320] 0,0935
Appetit vermindert	4 (7)	4 (6)	1,08 [0,284; 4,143] 0,9053	1,09 [0,260; 4,574] 0,9053	0,01 [-0,082; 0,093] 0,9054
Dehydratation	3 (5)	3 (5)	1,08 [0,228; 5,166] 0,9186	1,09 [0,211; 5,620] 0,9186	0,00 [-0,072; 0,080] 0,9187
Hypokalzämie	5 (8)	2 (3)	2,71 [0,547; 13,448] 0,2008	2,87 [0,535; 15,400] 0,2008	0,05 [-0,029; 0,136] 0,2058

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

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
Hypokaliämie	16 (27)	13 (20)	1,34 [0,704; 2,534] 0,3743	1,46 [0,632; 3,371] 0,3743	0,07 [-0,082; 0,218] 0,3747
Hypomagnesiämie	3 (5)	2 (3)	1,63 [0,282; 9,400] 0,5824	1,66 [0,268; 10,304] 0,5824	0,02 [-0,051; 0,090] 0,5855
Hyponatriämie	7 (12)	4 (6)	1,90 [0,585; 6,156] 0,2757	2,02 [0,560; 7,287] 0,2757	0,06 [-0,045; 0,158] 0,2788
Hypophosphatämie	12 (20)	7 (11)	1,86 [0,785; 4,405] 0,1495	2,08 [0,758; 5,702] 0,1495	0,09 [-0,034; 0,222] 0,1501
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7)	1 (2)	4,34 [0,499; 37,721] 0,1433	4,58 [0,497; 42,227] 0,1433	0,05 [-0,019; 0,123] 0,1497
Gefäß- erkrankungen	3 (5)	1 (2)	3,25 [0,348; 30,426] 0,2712	3,38 [0,341; 33,382] 0,2712	0,04 [-0,029; 0,099] 0,2789
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	12 (20)	8 (12)	1,63 [0,715; 3,701] 0,2392	1,79 [0,674; 4,738] 0,2392	0,08 [-0,052; 0,209] 0,2402
Übelkeit	5 (8)	3 (5)	1,81 [0,452; 7,236] 0,3948	1,88 [0,430; 8,250] 0,3948	0,04 [-0,050; 0,126] 0,3986
Stomatitis	8 (14)	4 (6)	2,17 [0,689; 6,831] 0,1723	2,35 [0,669; 8,270] 0,1723	0,07 [-0,032; 0,179] 0,1748
Erbrechen	4 (7)	3 (5)	1,45 [0,338; 6,194] 0,6168	1,48 [0,317; 6,903] 0,6168	0,02 [-0,062; 0,103] 0,6189
Untersuchungen	54 (92)	57 (89)	1,03 [0,915; 1,154] 0,6456	1,33 [0,397; 4,432] 0,6456	0,02 [-0,080; 0,129] 0,6438
Alaninamino- transferase erhöht	10 (17)	9 (14)	1,21 [0,527; 2,759] 0,6581	1,25 [0,468; 3,321] 0,6581	0,03 [-0,099; 0,157] 0,6588
Aspartatamino- transferase erhöht	5 (8)	5 (8)	1,08 [0,331; 3,559] 0,8932	1,09 [0,300; 3,983] 0,8932	0,01 [-0,090; 0,103] 0,8934
Gamma-Glutamyl- transferase erhöht	3 (5)	1 (2)	3,25 [0,348; 30,426] 0,2712	3,38 [0,341; 33,382] 0,2712	0,04 [-0,029; 0,099] 0,2789

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

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (10)	9 (14)	0,72 [0,274; 1,909] 0,5098	0,69 [0,230; 2,078] 0,5098	-0,04 [-0,154; 0,076] 0,5066
Neutrophilenzahl erniedrigt	49 (83)	53 (83)	1,00 [0,854; 1,177] 0,9720	1,02 [0,397; 2,604] 0,9720	0,00 [-0,131; 0,135] 0,9720
Thrombozytenzahl vermindert	38 (64)	39 (61)	1,06 [0,805; 1,389] 0,6912	1,16 [0,558; 2,412] 0,6912	0,03 [-0,136; 0,206] 0,6908
Leukozytenzahl erniedrigt	38 (64)	42 (66)	0,98 [0,757; 1,272] 0,8874	0,95 [0,451; 1,990] 0,8874	-0,01 [-0,181; 0,157] 0,8875

RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie COG ACCL0431 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtrate) und die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (schwer) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	1,09	1,26	0,05
Ja (%)	35 (66)	34 (61)	[0,817; 1,447]	[0,576; 2,749]	[-0,127; 0,234]
Nein (%)	18 (34)	22 (39)	0,5644	0,5644	0,5635
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (26)	15 (27)	0,99 [0,528; 1,841] 0,9651	0,98 [0,419; 2,296] 0,9651	-0,00 [-0,170; 0,162] 0,9651
Infektion	14 (26)	15 (27)	0,99	0,98	-0,00

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

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS			
N	53	56	RR	OR	ARR
			[0,528; 1,841] 0,9651	[0,419; 2,296] 0,9651	[-0,170; 0,162] 0,9651
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (15)	10 (18)	0,85 [0,361; 1,979] 0,6978	0,82 [0,296; 2,260] 0,6978	-0,03 [-0,167; 0,111] 0,6971
Febrile Neutropenie	8 (15)	9 (16)	0,94 [0,391; 2,253] 0,8882	0,93 [0,329; 2,617] 0,8882	-0,01 [-0,146; 0,126] 0,8882
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (25)	6 (11)	2,29 [0,939; 5,583] 0,0574	2,71 [0,945; 7,762] 0,0574	0,14 [-0,003; 0,279] 0,0554
Hyperkaliämie	0 (0)	3 (5)	0,15 [0,008; 2,852] 0,1407	0,14 [0,007; 2,833] 0,1407	-0,05 [-0,113; 0,005] 0,0750
Hypermagnesiämie	5 (9)	2 (4)	2,64 [0,535; 13,034] 0,2121	2,81 [0,521; 15,171] 0,2121	0,06 [-0,034; 0,151] 0,2141
Hypokaliämie	5 (9)	0 (0)	11,61 [0,658; 204,997] 0,0302	12,81 [0,691; 237,684] 0,0302	0,09 [0,016; 0,173] 0,0188
Hypophosphatämie	5 (9)	0 (0)	11,61 [0,658; 204,997] 0,0302	12,81 [0,691; 237,684] 0,0302	0,09 [0,016; 0,173] 0,0188
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (13)	8 (14)	0,92 [0,360; 2,372] 0,8703	0,91 [0,306; 2,721] 0,8703	-0,01 [-0,140; 0,118] 0,8701
Übelkeit	2 (4)	3 (5)	0,70 [0,122; 4,051] 0,6929	0,69 [0,111; 4,319] 0,6929	-0,02 [-0,094; 0,062] 0,6913
Erbrechen	4 (8)	2 (4)	2,11 [0,404; 11,062] 0,3630	2,20 [0,387; 12,568] 0,3630	0,04 [-0,046; 0,126] 0,3657
Untersuchungen	20 (38)	19 (34)	1,11 [0,672; 1,840] 0,6785	1,18 [0,539; 2,585] 0,6785	0,04 [-0,142; 0,218] 0,6785
Akustische Stimulationstests	3 (6)	5 (9)	0,63 [0,159; 2,523] 0,5131	0,61 [0,139; 2,698] 0,5131	-0,03 [-0,130; 0,065] 0,5099
Alaninamino-transferase erhöht	1 (2)	5 (9)	0,21 [0,026; 1,750]	0,20 [0,022; 1,738]	-0,07 [-0,154; 0,013]

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
			0,1071	0,1071	0,0971
Hämoglobin erniedrigt	10 (19)	9 (16)	1,17 [0,518; 2,662] 0,7005	1,21 [0,451; 3,272] 0,7005	0,03 [-0,115; 0,171] 0,7008
Neutrophilenzahl erniedrigt	12 (23)	9 (16)	1,41 [0,647; 3,068] 0,3847	1,53 [0,585; 3,993] 0,3847	0,07 [-0,082; 0,214] 0,3847

RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.

Quelle: [13]

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT weisen die Ergebnisse statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pedmarqsi® für die PTs Hypokaliämie (RR: 11,61 [0,658; 204,997]; p = 0,0302) und Hypophosphatämie (RR: 11,61 [0,658; 204,997]; p = 0,0302) auf.

Für alle weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.1.3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie COG ACCL0431 (Safety-Population, deskriptiv)

COG ACCL0431 Safety-Population SOC PT N	Behandlungsarm
	CIS+STS*
	59
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE (Gesamtrate)	
n (%)	59 (100)
Ja (%)	21 (36)
Nein (%)	38 (64)
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (24)
Anämie	7 (12)
Febrile Neutropenie	12 (20)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (12)
Stomatitis	5 (8)
Untersuchungen	13 (22)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (5)
Lymphozytenzahl erniedrigt	4 (7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (19)
Thrombozytenzahl vermindert	8 (14)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (14)
Quelle: [13]	
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Für die Studie COG ACCL0431 wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nur für den CIS+STS-Arm berichtet.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	1,17	1,28	0,06
Ja (%)	21 (40)	19 (34)	[0,713; 1,914]	[0,586; 2,789]	[-0,124; 0,238]
Nein (%)	32 (60)	37 (66)	0,5376	0,5376	0,5372
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (13)	7 (12)	1,06 [0,397; 2,810] 0,9121	1,07 [0,347; 3,272] 0,9121	0,01 [-0,119; 0,133] 0,9122
Infektion	7 (13)	7 (12)	1,06 [0,397; 2,810] 0,9121	1,07 [0,347; 3,272] 0,9121	0,01 [-0,119; 0,133] 0,9122
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9)	5 (9)	1,06 [0,324; 3,443] 0,9272	1,06 [0,289; 3,902] 0,9272	0,01 [-0,103; 0,114] 0,9273
Fieber	5 (9)	3 (5)	1,76 [0,443; 7,008] 0,4146	1,84 [0,417; 8,114] 0,4146	0,04 [-0,058; 0,139] 0,4165
Untersuchungen	6 (11)	3 (5)	2,11 [0,557; 8,022] 0,2582	2,26 [0,534; 9,523] 0,2582	0,06 [-0,044; 0,163] 0,2597
Neutrophilenzahl erniedrigt	6 (11)	1 (2)	6,34 [0,789; 50,919] 0,0424	7,02 [0,816; 60,428] 0,0424	0,10 [0,003; 0,187] 0,0424
<p>RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi²-Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.</p> <p>a: Ein SUE im CIS-Arm trat während des Follow-ups auf.</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>					

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE (Gesamtrate) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Die Studie SIOPEL 6 zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT zuungunsten von Pedmarqsi® für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt (RR: 6,34 [0,789; 50,919]; p = 0,0424).

Für alle weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3.3 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Im Rahmen der Studie COG ACCL0431 wurden die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nicht systematisch erhoben.

Die Narrative für jeden Patienten beschreiben, ob sie das Medikament wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE) absetzten oder zeitlich kurz nach einem UE. Insgesamt setzte ein Patient im CIS+STS-Arm STS im Zusammenhang mit einem UE ab (PT Überempfindlichkeit). Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als definitiv mit STS zusammenhängend eingestuft. Darüber hinaus brachen vier Patienten im CIS+STS-Arm die Therapie in unmittelbarer Nähe zu einem UE ab, aber nicht spezifisch aufgrund eines UEs (2 Patienten mit dem PT Schüttelfrost [ein Ereignis wahrscheinlich und ein Ereignis möglicherweise mit STS in Verbindung stehend], ein Patient mit den PTs Stomatitis und Pharyngealstenose [möglicherweise mit STS in Verbindung stehend], und ein Patient mit den PTs Angst, extrapyramidale Erkrankung und karpopedaler Spasmus [möglicherweise mit STS in Verbindung stehend] [3]).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population)

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	CIS+STS*	CIS	RR	OR	ARR
N	53	56			
Therapieabbrüche aufgrund von UEs (Gesamtrate)					
n (%)	53 (100)	56 (100)	3,17	3,23	0,02
Ja (%)	1 (2)	0 (0)	[0,132; 76,064]	[0,129; 81,014]	[-0,018; 0,055]
Nein (%)	52 (98)	56 (100)	0,4518	0,4518	0,3127
RR, OR, ARR wurden mit der Vierfeldertafel berechnet. Die dazugehörigen 95 %-KI wurden anhand der Methode nach Wald bestimmt, der p-Wert wurde mit Pearsons Chi ² -Hypothesentest geschätzt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Ein RR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pedmarqsi®.					
Quelle: [13]					
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Die Studie SIOPEL 6 zeigt für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UEs keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie SIOPEL 6 (Safety-Population, deskriptiv)

SIOPEL 6 Safety-Population SOC PT	Behandlungsarm	
	CIS + STS	CIS
N	53	56
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UEs nach SOC und PT - deskriptiv, n (%)		
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	1 (2)	0 (0)
Überempfindlichkeit (PT)	1 (2)	0 (0)
Quelle: [13]		
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁷ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Für binäre Ereignisse sollen Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wenn in mindestens einer der Subgruppen des Merkmals mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

In der Studie COG ACCL0431 erfüllten die Subgruppen „vorherige kraniale Bestrahlung“ und „kombinierte Stratifikationsfaktoren“ nicht die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen und werden daher im Folgenden nicht dargestellt. In der Studie SIOPEL 6 erfüllte die Subgruppe Region nicht die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen und wird daher im Folgenden nicht dargestellt.

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6

Endpunkt Studie	Altersgruppe	Geschlecht	CIS-Infusionsdauer	PRETEXT-Klassifikation
Hörverlust				
COG ACCL0431	●	○	●	-
SIOPEL 6	●	○	-	●
Gesamtüberleben				
COG ACCL0431	●	○	●	-
SIOPEL 6	●	○	-	●
Unerwünschte Ereignisse				
COG ACCL0431	●	○	●	-
SIOPEL 6	●	○	-	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse, -: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie COG ACCL0431

Endpunkt COG ACCL0431	Altersgruppe	Geschlecht	CIS-Infusionsdauer
Morbidität			
Hörverlust	p = 0,5596	p = 0,5295	p = 0,8449
Sicherheit (inkl. Überleben)			
<i>Mortalität</i>			
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	k.a.	p = 0,6134	p = 0,2307
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	k.a.	p = 0,6351	p = 0,1814
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>			
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	p = 0,5352	p = 0,9484	p = 0,8767
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,7168	p = 0,9806	p = 0,9535
<i>Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad</i>			
Gesamtrate schwere UE	p = 0,5352	p = 0,9484	p = 0,8767
Hinweis: Es sind nur die Endpunkte dargestellt, welche die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen erfüllen: Subgruppenanalysen sind für binäre und Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. SOC/PT, die in der Hauptanalyse signifikante Ergebnisse zeigen, sind nur dann dargestellt, wenn die obengenannten Kriterien für binäre Ereignisse ebenfalls erfüllt sind.			
k.a.: keine Angabe; diese Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen nicht erfüllt sind oder das Modell nicht konvergiert			
Quelle: [13]			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-49: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie SIOPEL 6

Endpunkt SIOPEL 6	Altersgruppe	Geschlecht	PRETEXT-Klassifikation
Morbidität			
Hörverlust	p = 0,4001	p = 0,1730	p = 0,1416
Sicherheit (inkl. Überleben)			
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>			
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	p = 0,8580	p = 0,5881	p = 0,9903
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,7637	p = 0,2953	p = 0,0923
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,3257	p = 0,6078	p = 0,9071
PT: Erbrechen	p = 0,4641	p = 0,6516	p = 0,9256
<i>Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad</i>			
Gesamtrate milde UE	p = 0,5123	p = 0,1430	p = 0,8053
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	p = 0,9615	p = 0,5426	p = 0,1657
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,8139	p = 0,1617	p = 0,2168
Gesamtrate moderate UE	p = 0,9674	p = 0,6516	p = 0,6499
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	p = 0,0700	p = 0,9916	p = 0,3602
PT: Erbrechen	p = 0,1452	p = 0,6751	p = 0,2173
Gesamtrate schwere UE	p = 0,8056	p = 0,1566	p = 0,9011
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>			
Gesamtrate SUE	p = 0,4366	p = 0,3388	p = 0,9280
Hinweis: Es sind nur die Endpunkte dargestellt, welche die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen erfüllen: Subgruppenanalysen sind für binäre und Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. SOC/PT, die in der Hauptanalyse signifikante Ergebnisse zeigen, sind nur dann dargestellt, wenn die obengenannten Kriterien für binäre Ereignisse ebenfalls erfüllt sind.			

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	PRETEXT-Klassifikation
SIOPEL 6			
k.a.: keine Angabe; diese Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen nicht erfüllt sind oder das Modell nicht konvergiert			
Quelle: [13]			
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Es wurde kein signifikanter Interaktionsterm festgestellt. Es konnten somit keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben. Die Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Tabelle 4-50: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien – RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
COG ACCL0431	[4]	ct.gov: [51] EUCTR: - ICTRP: [52]	[48; 50]
SIOPEL 6	[5]	ct.gov: [53] EUCTR: [54] ICTRP: [55]	[49]
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-51: 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

Nicht zutreffend.

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 drei 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 4-52: 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.		

Nicht zutreffend.

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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-54: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-55: 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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-56: 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>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-59: 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>

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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

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

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 Evidenzkörper von Pedmarqsi® beruht auf den pivotalen Phase-III-Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6. Die Studien sind für die zu bewertende Indikation aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte relevant und damit für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Pedmarqsi® geeignet.

Bei der Studie COG ACCL0431 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 16 g/m² STS+CIS (äquivalent zu 10,2 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®) vs. CIS allein. Die Studie COG ACCL0431 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität unabhängig des Tumortyps und Krankheitsstadiums zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von ≥ 1 und ≤ 18 Jahren mit unterschiedlichen Tumorarten und Risikogruppen. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag im CIS+STS-Arm bei 3,0 und im CIS-Arm bei 4,0. Die

Dauer der Behandlung war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Follow-up-Untersuchungen wurden bis zu zehn Jahre nach Studieneintritt vorgenommen [4].

Bei der Studie SIOPEL 6 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi® zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines SR-HB eine CIS-Chemotherapie erhalten. Die Dosierung erfolgte abhängig vom Körpergewicht: > 10 kg: 20 g/m² STS; ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg: 15 g/m² STS; < 5 kg: 10 g/m² STS (äquivalent zu 12,8; 9,6 bzw. 6,4 g/m² wasserfreiem Pedmarqsi®). Die Studie SIOPEL 6 wurde entworfen, um die CIS-induzierte Ototoxizität und das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Behandlungs- und Risikogruppen zu untersuchen. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von > 1 Monat und ≤ 18 Jahren mit lokalisiertem Hepatoblastom. Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen lag für beide Arme jeweils bei 6,0. Die Behandlungsdauer war abhängig von der patientenindividuellen CIS-Behandlung. Präoperativ wurden vier CIS-Zyklen durchgeführt, gefolgt von zwei weiteren postoperativen CIS-Zyklen. Patienten sollten bis zu 5 Jahre Behandlungsende regulär nachverfolgt werden. Nach Ablauf der 5 Jahre, wurden die Nachsorgeuntersuchungen wie klinisch indiziert und gemäß den nationalen Richtlinien durchgeführt [5].

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 konnten jeweils in beiden Studienarmen bei Bedarf weitere supportive BSC-Maßnahmen durchgeführt werden. Hierzu zählten u. a. die Hydrierung mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung, Mannitol oder einem Diuretikum, der Einsatz von Anti-Emetika sowie regelmäßige audiometrische Kontrollen vor jedem (COG ACCL0431) bzw. jedem zweiten (SIOPEL 6) CIS-Zyklus [6-12].

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht. Die Aussagekraft der für die Bewertung herangezogenen Studien ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen [18]. CIS-induzierter Hörverlust kann sich bei Kindern auf die sprachliche und soziale Entwicklung auswirken sowie auf den Bildungserfolg, die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität [19-22].

Die nachfolgende Tabelle 4-2 bzw. Tabelle 4-3 beschreibt die Ergebnisse für CIS-induzierten Hörverlust ermittelt anhand der American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien (COG ACCL0431) sowie der Brock-Skala (SIOPEL 6); außerdem werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse einer Behandlung mit Pedmarqsi® im Rahmen einer CIS-Chemotherapie gegenüber einer BSC dargestellt.

In den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 wurde eine Reihe weiterer Endpunkte u.a. zum ereignisfreien Überleben und Tumoransprechen (u. a. Gesamtansprechen) untersucht. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde festgestellt, dass Pedmarqsi® die Anti-Tumor-Wirksamkeit der CIS-Chemotherapie nicht signifikant beeinträchtigt und onkologische Outcomes nicht negativ beeinflusst [3]. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf das o. g. Anwendungsgebiet von Pedmarqsi® (Vermeidung CIS-induzierter Ototoxizität) nicht im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers vorgelegt.

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie COG ACCL0431

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 26 (43 %) vs. 40 (62 %) RR: 0,69 [0,491; 0,966]; p = 0,0310	31 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Gering
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) ^a	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) HR: 1,79 [0,862; 3,724]; p = 0,1137	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 61) vs. CIS (N = 64) 18 (30 %) vs. 12 (19 %) RR: 1,57 [0,829; 2,987]; p = 0,1592		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 59) vs. CIS (N = 64) 55 (93 %) vs. 57 (89 %) RR: 1,05 [0,938; 1,168]; p = 0,4195		
Gesamtrate SUE	CIS+STS* (N = 59) 21 (36 %)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in der Studie COG ACCL0431 nur für den CIS+STS-Arm erfasst.	
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre).</p> <p>c: Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie COG ACCL0431 nicht systematisch erfasst.</p> <p>Quelle: [13]</p>			

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie SIOPEL 6

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Morbidität			
Anteil der Patienten mit Hörverlust (Brock-Grad ≥ 1) ^a	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 20 (35 %) vs. 35 (67 %) RR: 0,54; [0,372; 0,791]; p = 0,0015	46 % geringeres Risiko einen Hörverlust zu erleiden unter Pedmarqsi®	Beträchtlich
Sicherheit^{b,c} (inkl. Überleben)			
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) HR: 0,44; [0,081; 2,410]; p = 0,3291	Kein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme.	-
Gesamtüberleben (Anzahl der Todesfälle)	CIS+STS* (N = 57) vs. CIS (N = 52) 2 (4 %) vs. 4 (8 %) RR: 0,46; [0,087; 2,388]; p = 0,3388		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 51 (96 %) vs. 49 (88 %) RR: 1,10 [0,983; 1,231], p = 0,0980		
Gesamtrate SUE ^c	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 21 (40 %) vs. 19 (34 %) RR: 1,17 [0,713; 1,914], p = 0,5376		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	CIS+STS* (N = 53) vs. CIS (N = 56) 1 (2 %) vs. 0 (0 %) RR: 3,17 [0,132; 76,064], p = 0,4518		
<p>*Natriumthiosulfat (Pedmarqsi®)</p> <p>a: Patienten ohne Hördaten wurden als Hörverlust-Responder betrachtet.</p> <p>b: Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre).</p>			

ITT-Population Dimension Endpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
c: Ein SUE im CIS-Arm trat während des Follow-ups auf. Quelle: [13] Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Hörverlust

Die Behandlung mit CIS aufgrund einer Krebserkrankung, ist eine der häufigsten Ursachen für eine erworbene Hörschädigung oder Hörverlust bei Kindern und Jugendlichen und daher ausschlaggebend für potenzielle Einschnitte in ihrer Entwicklung [18]. Sensorineuraler Hörverlust kann in der Folge permanent und bilateral auftreten und umfasst zunächst höhere Frequenzen und weitet sich mit bestehender Therapiedauer und CIS-Exposition auf mittlere Frequenzbereiche aus [23; 24]. Etwa 60 % der mit CIS behandelten Kinder entwickeln eine Art von permanentem Hörverlust [25; 26].

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie definiert eine Abweichung von > 95 Dezibel (dB) gegenüber dem Referenzwert für ein gesundes Ohr (2 000 Hz und 0 dB) als Taubheit, d.h. einen Zustand, in dem Patienten *keinerlei* „Resttöne“ wahrnehmen können [27] – eine erhebliche Beeinträchtigung des Patienten ist jedoch bereits vor Erreichen dieser Schwelle festzustellen [21]. Bereits der Verlust der Hörbarkeit hoher Frequenzen führt zu Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Konsonanten, insbesondere bei gleichzeitigen Hintergrundgeräuschen. Dies kann subtile, aber signifikante Auswirkungen auf die Sprachwahrnehmung, -produktion und Verständlichkeit haben [22; 26; 28]. Das Entfallen von hochfrequenten Sprachklängen (s, f, th, sh, h, k und t) und Frikativ-Phonemen (z. B. /s/) beeinträchtigt die phonologische und morphologische Entwicklung insbesondere bei sehr jungen Kindern mit Hörverlust, welche noch nicht selbst sprechen oder in der Phase des Spracherlernens sind. Die Kommunikationsmöglichkeiten dieser Patienten sind damit stark beeinträchtigt, was sich ebenfalls negativ auf die soziale Teilhabe auswirkt [28]. Im Kleinkindalter kann es zudem zu einer verspäteten Diagnose kommen, sodass der Hörverlust möglicherweise bis zum Schuleintritt unbemerkt oder unbehandelt bleibt [29]. Verzögerungen in der Sprachentwicklung zu dieser Zeit können trotz angemessener Verstärkung und Sprachtherapie schwer umkehrbar sein [30].

In der primären Analyse der Studie COG ACCL0431 wurde der Anteil der Patienten mit Hörverlust erfasst. Zur Ermittlung des Hörverlusts wurde die Hörschwelle zu Baseline mit dem Follow-up vier Wochen nach Behandlungsende anhand der ASHA-Kriterien verglichen. Mittels der ASHA-Skala können bereits in frühen Stadien erste Veränderungen im Hörbereich erfasst werden. Die ASHA-Skala ist unter den ausführenden Audiologen weit verbreitet und wird von diesen genutzt, um die behandelnden Ärzte frühzeitig auf einen Hörverlust hinzuweisen [31].

In der ITT-Population der Studie COG ACCL0431 (n = 125) lag der Anteil von Patienten mit Hörverlust (ASHA-Kriterien) bei 43 % (n = 26) im CIS+STS-Arm gegenüber 62 % (n = 40) im CIS-Arm (RR (95 %-KI): 0,69 (0,491; 0,966), p = 0,0310.) – somit zeigte sich ein um 31 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi® einen Hörverlust zu erleiden [13].

In der Studie SIOPEL 6 war der primäre Endpunkt definiert als der Anteil der Patienten mit Brock-Grad ≥ 1 nach Abschluss der Studienbehandlung oder in einem Alter von mindestens 3,5 Jahren (je nachdem, was später eintrat) [15]. Die Brock-Skala ist die erste pädiatrische Skala für ototoxischen Hörverlust und gibt neben dem Schweregrad, ebenfalls den Grad der zu

erwartenden Behinderung an. Dabei wird das typische Frequenzgefälle eines ototoxischen Hörverlusts berücksichtigt [3]. Den einzelnen Graden der Brock-Skala können Implikationen für den Alltag der Kinder zugeordnet werden. Es ist anzumerken, dass ein Brock-Grad 0 nicht gleichbedeutend mit einem normalen Hörvermögen ist. Kinder mit einem Hörverlust des Grades 1 benötigen einen bevorzugten Sitzplatz im Klassenzimmer und pädagogische Betreuung. Kinder mit einem Hörverlust im Hochfrequenzbereich bis einschließlich 4 kHz (Grad 2) haben mit hoher Wahrscheinlichkeit Schwierigkeiten, hochfrequente konsonante Sprachlaute zu hören. Außerdem haben sie Schwierigkeiten, Sprache bei (Umgebungs-)Lärm oder aus der Ferne zu verstehen, und benötigen möglicherweise Verstärkungs- oder Hörhilfen, insbesondere in den ersten Jahren des Spracherwerbs. Kinder mit einem Hörverlust im Bereich der Sprachfrequenzen von 2 kHz und darunter (Grade 3 und 4) benötigen Hörgeräte für die Sprachentwicklung und die Kommunikation [3; 32]. Die EMA schreibt dem primären Endpunkt im Rahmen der Zulassung eine hohe klinische Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu [3].

In der ITT-Population der Studie SIOPEL 6 (n = 109) lag der Anteil der Patienten mit Hörverlust Grad ≥ 1 (Brock-Skala) im CIS+STS-Arm bei 35 % (n = 20) im Vergleich zu 67 % (n = 35) im CIS-Arm. Das relative Risiko und das 95 %-KI betragen 0,54 (0,372; 0,791); p = 0,0015 – somit zeigte sich ein um 46 % geringeres Risiko unter Pedmarqsi[®] einen Hörverlust zu erleiden [13].

Die Zielpopulation von Pedmarqsi[®] besteht aus Kindern und Jugendlichen mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren zwischen dem ersten Lebensmonat bis < 18 Jahren und somit einer besonders vulnerablen Patientengruppe. In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Sicherheit (inkl. Überleben)

Die mediane Dauer des Follow-ups lag in der ITT-Population für COG ACCL0431 im CIS+STS-Arm bei 4,95 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,28 Jahre) und im CIS-Arm bei 5,60 Jahren (Spanne: 0,57 bis 8,27 Jahre) und für SIOPEL 6 im CIS+STS bei 4,56 Jahren (Spanne: 1,21 bis 9,25 Jahre) und im CIS-Arm bei 4,17 Jahren (Spanne: 0,23 bis 8,56 Jahre) [4; 5].

Es zeigten sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Gesamtüberleben und in den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrads, Schwerwiegendes UE (SUE) und Therapieabbrüche wegen UE. Die EMA bestätigt, dass die häufigsten im Rahmen der Pedmarqsi[®]-Behandlung auftretenden UE (Erbrechen und Übelkeit) transient sind und somit kurz nach der Infusion wieder aufhörten – die erhöhte Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen hängt sehr wahrscheinlich mit dem erhöhten Natriumspiegel (Hypernatriämie) nach der Pedmarqsi[®]-Infusion zusammen [3].

Darüber hinaus wurde im Rahmen des European Public Assessment Reports (EPAR) festgestellt, dass die beobachtete Nieren- und hämatologische Toxizität von CIS zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien vergleichbar war, was die Annahme stützt, dass Pedmarqsi[®] - bei einer Anwendung genau 6 Stunden nach Abschluss der Cisplatin-Infusion -

bevorzugt auf das auditorische System wirkt, da CIS in der Mittelohrflüssigkeit eingeschlossen wird [3].

Potenzielle Effektmodifikatoren

Alle Patienten, die ototoxische Arzneimittel erhalten, stehen unter dem potenziellen Risiko für einen Hörverlust. Es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

Sensitivitätsanalysen

Die präspezifizierten, im Studienbericht gezeigten Sensitivitätsanalysen für Hörverlust und Gesamtüberleben bestätigten jeweils die o. g. Analysen. Insgesamt sind die Ergebnisse somit als robust einzuschätzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Pedmarqsi® ist das erste und einzige bei der FDA und EMA zugelassene Arzneimittel zur Vorbeugung einer CIS-induzierten Ototoxizität [3]. Bis zur Zulassung von Pedmarqsi® war die Behandlung auf den Einsatz supportiver Maßnahmen sowie von Maßnahmen zum engmaschigen Monitoring der Hörfähigkeit beschränkt. Die spezifische Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zur Prävention und Behandlung von Hörverlust bei Patienten, die ototoxische Medikamente erhalten, empfiehlt als schadensbegrenzende Maßnahme das Absetzen ototoxischer Medikamente, sobald das früheste Anzeichen einer Hörschwellenverschiebung auftritt [33]. Es ist anzumerken, dass ein Absetzen der CIS-Behandlung für den Patienten gleichzeitig den Abbruch der lebensnotwendigen, onkologischen Therapie bedeutet [34]. Nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen umfassen bis zum aktuellen Zeitpunkt den Einsatz von Hörhilfen oder Cochlea-Implantaten bei *bereits eingetretenem* Hörverlust. Der Wechsel zu anderen platinhaltigen Chemotherapeutika, wie Carboplatin oder Oxaliplatin, geht darüber hinaus mit einer geringeren antitumoralen Wirksamkeit einher [35; 36]. Eine Kombination der Chemotherapeutika mit CIS zur Steigerung der Wirksamkeit, hebt das Risiko der Ototoxizität gegenüber der alleinigen Gabe von CIS zudem an [33; 37; 38].

Die bewertungsrelevanten Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 untersuchten patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit (inkl. Überleben). Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus RCTs (Evidenzstufe 1b) mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Obwohl es Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf das Studiendesign und die untersuchte Patientenpopulationen gab, waren die Ergebnisse zur Prävention des CIS-induzierten Hörverlusts durch Pedmarqsi® konsistent. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Wirkung von Pedmarqsi® unabhängig von der Art des Tumors ist [3]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass das mediane Alter der Kinder im CIS+STS-Arm der Studie SIOPEL 6 zum

Zeitpunkt der CIS-Behandlung 12,8 Monate betrug und die Erhebung des primären Endpunkts ab einem Mindestalter von 3,5 Jahren erfolgte, was auf einen Langzeit-Benefit in Bezug auf die Hörfähigkeit hinweist [3].

Durch eine gezielte Prävention von Hörschäden können potenziell weitreichende Auswirkungen auf die kognitive, sprachliche und soziale Entwicklung junger Krebspatienten minimiert oder gänzlich vermieden werden [39; 40].

Somit trägt Pedmarqsi® im Zusammenhang mit einer CIS-Behandlung dazu bei, dass Kinder und Jugendliche nach der Beendigung der Krebsbehandlung, ihr volles Potenzial insb. in Bezug auf ihre kognitiven Fähigkeiten entfalten können [19; 29; 41].

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Pedmarqsi® für Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht metastasierten, soliden Tumoren abzuleiten.

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 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren mit lokalisierten, nicht-metastasierten soliden Tumoren, welche eine CIS-Chemotherapie erhalten	Beträchtlich
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006²⁰) 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

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 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. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2024. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.12.2024 B3, in Kraft getreten am 20. Dezember 2024.
2. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2023. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 197) geändert worden ist. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/amtzenv/BJNR232400010.html>.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of Pedmarqsi.
 4. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report (CSR) Of a Randomized Phase 3 Study Of Sodium Thiosulfate (IND #72877, NSC #45624) For The Prevention Of Cisplatin-Induced Ototoxicity In Children (COG ACCL0431).
 5. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report (CSR) Of a Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Trial Of The Efficacy Of Sodium Thiosulfate In Reducing Ototoxicity In Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy For Standard-Risk Hepatoblastoma (SIOPEL 6).
 6. Schuster, S., Langer, T., Gebauer, J., Hahn, B., Beck, J. D., Calaminus, G. & Am Zehnhoff-Dinnesen, A. 2021. S1-Leitlinie Langzeit - Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen.
 7. TEVA GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat, Stand: 12/2018, Version 3
 8. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2018. Fachinformation für Cisplatin-Lösung Ribosepharm 10 mg, 25 mg, 50 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
 9. Pharma Resources GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin PhaRes 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 11/2018.
 10. HIKMA Farmaceutica (Portugal) S.A. 2021. Fachinformation für Cisplatin Hikma 0,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 05/2021.
 11. HAEMATO PHARM GmbH 2018. Fachinformation für Cisplatin HAEMATO 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 12/2018.
 12. Accord Healthcare B.V. 2023. Fachinformation für Cisplatin Accord 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: 04/2023.
 13. Norgine GmbH 2024. Statistische Zusatzanalysen der Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 gemäß den Vorgaben des G-BA.
 14. Children's Oncology Group 2011. Protocol COG ACCL0431, Amendment 3.
 15. Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) 2015. Protocol SIOPEL 6, Version 5.0
 16. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2017. Statistical Analysis Plan (SAP) SIOPEL 6, Version 1.1.

17. Fennec Pharmaceuticals Inc. 2018. Statistical Analysis Plan (SAP) COG ACCL0431, Version 0.1.
18. Brock, P., Rajput, K., Edwards, L., Meijer, A., Simpkin, P., Hoetink, A., Kruger, M., Sullivan, M. & van den Heuvel-Eibrink, M. 2021. Cisplatin Ototoxicity in Children *In: Wang, T.-C. (ed.) Hearing Loss - From Multidisciplinary Teamwork to Public Health* London, United Kingdom IntechOpen.
19. Schreiber, J. E., Gurney, J. G., Palmer, S. L., Bass, J. K., Wang, M., Chen, S., Zhang, H., Swain, M., Chapieski, M. L. & Bonner, M. J. 2014. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro-oncology*, 16, 1129-36.
20. Dirks, E., Ketelaar, L., van der Zee, R., Netten, A. P., Frijns, J. H. & Rieffe, C. 2017. Concern for others: A study on empathy in toddlers with moderate hearing loss. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 22, 178-86.
21. Rajput, K., Edwards, L., Brock, P., Abiodun, A., Simpkin, P. & Al-Malky, G. 2020. Ototoxicity-induced hearing loss and quality of life in survivors of paediatric cancer. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 138, 110401.
22. Gurney, J. G., Tersak, J. M., Ness, K. K., Landier, W., Matthay, K. K. & Schmidt, M. L. 2007. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 120, e1229-e36.
23. Neuwelt, E. A. & Brock, P. 2010. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1630-2.
24. McHaney, V., Thibadoux, G., Hayes, F. & Green, A. 1983. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of pediatrics*, 102, 314-7.
25. Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C., Steyger, P. S., Blakley, B. W., Rassekh, S. R., Chang, K. W., Fligor, B. J. & Rajput, K. 2012. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2408.
26. Knight, K. R. G., Kraemer, D. F. & Neuwelt, E. A. 2005. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8588-96.
27. Bundesministerium für Justiz (BMJ) 2008. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008.

28. Spratford, M., McLean, H. H. & McCreery, R. 2017. Relationship of grammatical context on children's recognition of s/z-inflected words. *Journal of the American Academy of Audiology*, 28, 799-809.
29. Winiger, A. M., Alexander, J. M. & Diefendorf, A. O. 2016. Minimal hearing loss: From a failure-based approach to evidence-based practice. *American journal of audiology*, 25, 232-45.
30. Tomblin, J. B., Harrison, M., Ambrose, S. E., Walker, E. A., Oleson, J. J. & Moeller, M. P. 2015. Language outcomes in young children with mild to severe hearing loss. *Ear and hearing*, 36, 76S.
31. Clemens, E., Brooks, B., de Vries, A. C. H., van Grotel, M., van den Heuvel-Eibrink, M. M. & Carleton, B. 2019. A comparison of the Muenster, SIOP Boston, Brock, Chang and CTCAEv4.03 ototoxicity grading scales applied to 3,799 audiograms of childhood cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *PLoS One*, 14, e0210646.
32. Brock, P. R., Bellman, S. C., Yeomans, E. C., Pinkerton, C. R. & Pritchard, J. 1991. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and pediatric oncology*, 19, 295-300.
33. Kushner, B. H., Budnick, A., Kramer, K., Modak, S. & Cheung, N. K. V. 2006. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer*, 107, 417-22.
34. Meijer, A. J., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., Brooks, B., Am Zehnhoff-Dinnesen, A. G., Knight, K. R., Freyer, D. R., Chang, K. W., Hero, B., Papadakis, V. & Frazier, A. L. 2021. Recommendations for age-appropriate testing, timing, and frequency of audiologic monitoring during childhood cancer treatment: an International Society of Paediatric Oncology Supportive Care Consensus Report. *JAMA oncology*, 7, 1550-8.
35. Bajorin, D. F., Sarosdy, M. F., Pfister, D. G., Mazumdar, M., Motzer, R. J., Scher, H. I., Geller, N. L., Fair, W. R., Herr, H. & Sogani, P. 1993. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 598-606.
36. Shaikh, F., Nathan, P. C., Hale, J., Uleryk, E. & Frazier, L. 2013. Is there a role for carboplatin in the treatment of malignant germ cell tumors? A systematic review of adult and pediatric trials. *Pediatric blood & cancer*, 60, 587-92.
37. Lokich, J. 2001. What is the "best" platinum: cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin? *Cancer investigation*, 19, 756-60.
38. Landier, W., Knight, K., Wong, F. L., Lee, J., Thomas, O., Kim, H., Kreissman, S. G., Schmidt, M. L., Chen, L. & London, W. B. 2014. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales—a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 527.

39. Boothroyd, A. 1970. Developmental factors in speech recognition. *International Audiology*, 9, 30-8.
40. Stelmachowicz, P. G., Hoover, B. M., Lewis, D. E., Kortekaas, R. W. & Pittman, A. L. 2000. The relation between stimulus context, speech audibility, and perception for normal-hearing and hearing-impaired children. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43, 902-14.
41. Orgel, E., O'Neil, S. H., Kayser, K., Smith, B., Softley, T. L., Sherman-Bien, S., Counts, P. A., Murphy, D., Dhall, G. & Freyer, D. R. 2016. Effect of sensorineural hearing loss on neurocognitive functioning in pediatric brain tumor survivors. *Pediatric blood & cancer*, 63, 527-34.
42. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2023. Allgemeine Methoden, Version 7.0, Stand: 19.09.2023.
43. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) 1994. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy [Guidelines]. <https://www.asha.org/policy/GL1994-00003/>.
44. Fördergemeinschaft gutes Hören (FGH) 2016. Gut hören, aber weniger verstehen? – die „Sprachbanane“ zeigt warum.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Velmanase alfa.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Elosulfase alfa.
47. Roebuck, D. J., Aronson, D., Clapuyt, P., Czauderna, P., de Ville de Goyet, J., Gauthier, F., Mackinlay, G., Maibach, R., McHugh, K., Olsen, O. E., Otte, J. B., Pariente, D., Plaschkes, J., Childs, M. & Perilongo, G. 2007. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatric radiology*, 37, 123-32; quiz 249-50.
48. Freyer DR, C. L., Krailo MD, et al., 2017. Correction to Lancet Oncol 2017; 18: 63-74. *The Lancet. Oncology*, 18, e301.
49. Brock, P. R., Maibach, R., Childs, M., Rajput, K., Roebuck, D., Sullivan, M. J., Laithier, V., Ronghe, M., Dall'Igna, P., Hiyama, E., Brichard, B., Skeen, J., Mateos, M. E., Capra, M., Rangaswami, A. A., Ansari, M., Rechnitzer, C., Veal, G. J., Covezzoli, A., Brugières, L., Perilongo, G., Czauderna, P., Morland, B. & Neuwelt, E. A. 2018. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *The New England journal of medicine*, 378, 2376-85.

50. Freyer, D. R., Chen, L., Krailo, M. D., Knight, K., Villaluna, D., Bliss, B., Pollock, B. H., Ramdas, J., Lange, B., Van Hoff, D., VanSoelen, M. L., Wiernikowski, J., Neuwelt, E. A. & Sung, L. 2017. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18, 63-74.
51. Children's Oncology Group & National Cancer Institute 2008. Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy. *Nct00716976*. <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00716976>.
52. ICTRP 2008. Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00716976>.
53. University of Birmingham & Childhood Liver Tumours Strategy Group - SIOPEL 2007. Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer. *Nct00652132*. <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00652132>.
54. University of Birmingham 2007. A multi-centre open label randomised phase III trial of the efficacy of sodium thiosulphate in reducing ototoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy for standard risk hepatoblastoma. *2007-002402-21*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002402-21.
55. ICTRP 2008. Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer SIOPEL6. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652132>.
56. Clemens, E., van der Kooi, A.-L. F., Broer, L., van Dulmen-den Broeder, E., Visscher, H., Kremer, L., Tissing, W., Loonen, J., Ronckers, C. M. & Pluijm, S. M. 2018. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 126, 154-67.
57. Dolan, M. E., Newbold, K. G., Nagasubramanian, R., Wu, X., Ratain, M. J., Cook Jr, E. H. & Badner, J. A. 2004. Heritability and linkage analysis of sensitivity to cisplatin-induced cytotoxicity. *Cancer research*, 64, 4353-6.
58. National Cancer Institute 2013. GUIDELINES FOR INVESTIGATORS: ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEs.
59. O'Brien, P. C. & Fleming, T. R. 1979. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 549-56.

60. Gordon Lan, K. & DeMets, D. L. 1983. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*, 70, 659-63.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² 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	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	09.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"sodium thiosulfate"[Supplementary Concept]	1095
#2	"sodium thiosulfate"[tiab] OR "thiosulfuric acid"[tiab] OR "disodium salt"[tiab] OR pedmarqsi[tiab]	2897
#3	#1 OR #2	3243
#4	"Ototoxicity"[Mesh] OR Ototoxicity[tiab]	5701
#5	"Cisplatin"[Mesh] OR Cisplatin[tiab]	92543
#6	#4 OR #5	96534
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1531382
#8	#3 AND #6 AND #7	38

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	09.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Thiosulfates] explode all trees	42
#2	"sodium thiosulfate":ti,ab,kw OR "thiosulfuric acid":ti,ab,kw OR "disodium salt":ti,ab,kw OR pedmarqsi:ti,ab,kw	196
#3	#1 OR #2	207
#4	MeSH descriptor: [Ototoxicity] explode all trees	19
#5	ototoxicity:ti,ab,kw	631
#6	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	6454
#7	cisplatin:ti,ab,kw	17066
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	17457
#9	#3 AND #8	51

Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	50
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	09.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al., 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'sodium thiosulfate'/exp	4137
#2	'sodium thiosulfate':ti,ab,kw OR 'thiosulfuric acid':ti,ab,kw OR 'disodium salt':ti,ab,kw OR pedmarqsi:ti,ab,kw	3679
#3	#1 OR #2	6119
#4	'ototoxicity'/exp OR ototoxicity:ti,ab,kw	15807
#5	'cisplatin'/exp OR cisplatin:ti,ab,kw	243425
#6	#4 OR #5	254602
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2433740
#8	#3 AND #6 AND #7	70

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	09.12.2024
Suchstrategie	Intervention: "sodium thiosulfate" OR "thiosulfuric acid" OR "disodium salt" OR pedmarqsi Condition: Ototoxicity Other terms: Cisplatin Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	8

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.12.2024
Suchstrategie	("sodium thiosulfate" OR "thiosulfuric acid" OR "disodium salt" OR pedmarqsi) AND (Ototoxicity OR Cisplatin)
Treffer	4

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.12.2024
Suchstrategie	("sodium thiosulfate" OR "thiosulfuric acid" OR "disodium salt" OR pedmarqsi) AND (Ototoxicity OR Cisplatin)
Treffer	32 Einträge für 30 Studien

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.	Autor	Titel	Jahr	Ausschluss
1	Zuur, C.L., et al.	Ototoxicity in a randomized phase III trial of intra-arterial compared with intravenous cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer	2007	A1 - Patientenpopulation

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
ct.gov					
1	Nct00652132	Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer	2007	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T00652132	Eingeschlossen – SIOPEL 6
2	Nct05129748	Efficacy of Sodium Thiosulfate and Mannitol in Reducing Ototoxicity in Adult Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy	2023	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T05129748	A1 - Patientenpopulation
3	Nct05756660	Sodium Thiosulfate Otoprotection During Salvage Cisplatin Therapy	2023	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T05756660	A5 - Studiendesign
4	Nct00716976	Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy	2008	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T00716976	Eingeschlossen - ACCL0431
5	Nct05382338	A Study of Treatment for Medulloblastoma Using Sodium Thiosulfate to Reduce Hearing Loss	2022	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T05382338	A5 - Studiendesign
6	Nct04541355	Sodium Thiosulfate in Preventing Ototoxicity for Squamous Cell Cancer Patients Undergoing Chemoradiation With Cisplatin	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T04541355	A5 - Studiendesign
7	Nct02281006	Efficacy of Trans-tympanic Injections of a Sodium Thiosulfate Gel to Prevent Cisplatin-induced Ototoxicity	2015	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC/T02281006	A1 - Patientenpopulation

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

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
8	Nct04262336	Study to Evaluate Safety and Efficacy of DB-020 to Protect Hearing in Patients Receiving Cisplatin for Cancer Treatment	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NC T04262336	A1 - Patientenpopulation
EUCTR					
1	2009-012983-14	Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14	A1 - Patientenpopulation
2	2022-000642-16	Hydrogen sulfate guided therapy with STS for COVID-19 patients in need of critical care: The H4COVID open-label, randomized, triple-arm trial	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000642-16	A1 - Patientenpopulation
3	2023-000036-30	A clinical trial in children and adolescents with primary malignant liver cancer - Hepatoblastoma and Hepatocarcinoma	2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000036-30	A5 - Studiendesign
4	2007-002402-21	A multi-centre open label randomised phase III trial of the efficacy of sodium thiosulphate in reducing ototoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy for standard risk hepatoblastoma	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002402-21	Eingeschlossen - SIOPEL 6
ICTRP					
1	Nct00571298	Extrapleural Pneumonectomy /Pleurectomy Decortication, IHOC Cisplatin and Gemcitabine With Amifostine and Sodium Thiosulfate Cytoprotection for Resectable Malignant Pleural Mesothelioma	2007	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00571298	A5 - Studiendesign
2	Nct02281006	Efficacy of Trans-tympanic Injections of a Sodium Thiosulfate Gel to Prevent Cisplatin-induced Ototoxicity	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02281006	A1 - Patientenpopulation
3	Nct00716976	Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy	2008	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716976	Eingeschlossen - ACCL0431

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

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
4	Nct05382338	A Study of Treatment for Medulloblastoma Using Sodium Thiosulfate to Reduce Hearing Loss	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05382338	A5 - Studiendesign
5	Nct03127774	Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Adrenocortical Carcinoma	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127774	A4 - Endpunkte
6	Nct00165503	Pleurectomy/Decortication With Intraoperative Intrathoracic/Intraperitoneal Heated Cisplatin With Sodium Thiosulfate	2005	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00165503	A5 - Studiendesign
7	Nct00165516	Extrapleural Pneumonectomy With Intraoperative Intrathoracic/Intraperitoneal Heated Cisplatin With Amifostine and Sodium Thiosulfate	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00165516	A5 - Studiendesign
8	Nct00165555	Pleurectomy/Decortication Followed by Intrathoracic/Intraperitoneal Heated Cisplatin for Malignant Pleural Mesothelioma	2005	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00165555	A5 - Studiendesign
9	Actrn12620000182998	Phase 1b trial to investigate the prevention of hearing loss in cancer patients receiving cisplatin chemotherapy	2020	https://anzctr.org.au/ACTRN12620000182998.aspx	A1 - Patientenpopulation
10	JPRN-jRCT2061220018	A phase II study of Pedmark (sodium thiosulfate anhydrate) to reduce ototoxicity induced by cisplatin for common malignancies in childhood and AYA (adolescent and young adult) patients	2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061220018	A7 - Studienstatus
11	Jprn-Umin000006822	Phase I/II trial of cisplatin-based transarterial infusion and concomitant radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis	2012	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000008037	A5 - Studiendesign
12	Nct04213794	Heated Intra-peritoneal Chemotherapy With Doxorubicin and Cisplatin for the Treatment of Resectable, Refractory, or Recurrent Abdominal or Pelvic Tumors in Pediatric Patients, T.O.A.S.T. I.T. Study	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04213794	A5 - Studiendesign
13	Nct02092298	Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) for Metastatic Gastric Cancer	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02092298	A5 - Studiendesign

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

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
14	Nct01833832	Surgery and Heated Chemotherapy for Adrenocortical Carcinoma	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01833832	A5 - Studiendesign
15	Nct03092518	Heated Intraperitoneal Chemotherapy and Gastrectomy for Gastric Cancer With Positive Peritoneal Cytology	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092518	A5 - Studiendesign
16	Nct04847063	Individualized Response Assessment to Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis From Ovarian, Colorectal, Appendiceal, or Peritoneal Mesothelioma Histologies	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847063	A1 - Patientenpopulation
17	Nct04478292	A Multi-institutional Study for Treatment of Children With Newly Diagnosed Hepatoblastoma Using a Modified PHITT Strategy	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04478292	A7 - Studienstatus
18	Nct05129748	Efficacy of Sodium Thiosulfate and Mannitol in Reducing Ototoxicity in Adult Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05129748	A1 - Patientenpopulation
19	Nct01369641	The Effect of Sodium Thiosulfate Eardrops on Hearing Loss in Patients Who Receive Cisplatin Therapy	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01369641	A1 - Patientenpopulation
20	Nct05877911	Effect of Sodium Thiosulfate on Nephrotoxicity of Cisplatin Intraperitoneal Heat-perfusion Chemotherapy	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05877911	A7 - Studienstatus
21	Nct04132882	A Compassionate Use Program to Provide Access to Sodium Thiosulfate	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04132882	A5 - Studiendesign
22	Euctr2007-002402-21-Gb	SIOPEL 6	2007	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002402-21	Eingeschlossen – SIOPEL 6
23	Nct00652132	Cisplatin With or Without Sodium Thiosulfate in Treating Young Patients With Stage I, II, or III Childhood Liver Cancer	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00652132	Eingeschlossen - SIOPEL 6
24	Euctr2009-012983-14-Hu	Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14	A1 - Patientenpopulation

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Hyperlink	Einschluss/ Ausschluss
		adenocarcinoma of the lung treated with docetaxel or paclitaxel plus cisplatin			
25	Nct05756660	Sodium Thiosulfate Otoprotection During Salvage Cisplatin Therapy	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05756660	A5 - Studiendesign
26	Nct04541355	Sodium Thiosulfate in Preventing Ototoxicity for Squamous Cell Cancer Patients Undergoing Chemoradiation With Cisplatin	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541355	A5 - Studiendesign
27	Ctis2024-518854-18-00	To compare cilastatin vs thiosulfate in renal protection in patients undergoing debulking surgery with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin	2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518854-18-00	A1 - Patientenpopulation
28	ChiCTR2400082442	Study on the effectiveness of sodium thiosulfate in preventing cisplatin induced ototoxicity in patients with moderate risk neuroblastoma and its impact on prognosis	2024	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=184624	A8 - Studienstatus
29	Ctis2023-503313-30-01	Transtympanic sodium thiosulfate to prevent cisplatin-related hearing loss, a randomized controlled multicenter phase III Trial, The SOUND trial	2023	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503313-30-01	A1 - Patientenpopulation
30	Tctr20240520004	Efficacy of intratympanic sodium thiosulfate gel injection to prevent cisplatin-induced ototoxicity: a randomized controlled trial	2024	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20240520004	A1 - Patientenpopulation
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Studie COG ACCL0431

Tabelle 4-65 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 Studie COG ACCL0431

Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie COG ACCL0431

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COG ACCL0431

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel der Studie war es, die Wirksamkeit einer Natriumthiosulfat-Infusion (STS, Pedmarqsi®) im Anschluss an eine Behandlung mit Cisplatin (CIS) zur Prävention eines CIS-induzierten Hörverlusts, bei Kindern, die aufgrund neudiagnostizierter bösartiger Tumore eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, zu messen. Im Kontrollarm waren Kinder eingeschlossen, die nur CIS erhielten (CIS-Arm).</p> <p>Die sekundären Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der durchschnittlichen Veränderung der Hörschwellen für die wichtigsten Frequenzen zwischen CIS+STS und CIS • Vergleich der Auftretsraten von CIS-bedingter Nephrotoxizität Grad 3 und 4 sowie Zytopenie Grad 3 und 4 zwischen CIS+STS und CIS • Vergleich des EFS und des Gesamtüberlebens OS im CIS+STS- und CIS-Arm • Bewertung des Zusammenhangs zweier Genmutationen ((Thiopurin-S-Methyltransferase [TPMT] und Catechol-O-Methyltransferase [COMT]) mit der Entwicklung eines CIS-induzierten Hörverlusts
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Open-Label Phase-III-Studie zur Prävention CIS-induzierten Hörverlusts, durch die Nachbehandlung mit Pedmarqsi®. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder nur CIS oder nach jeder CIS-Dosis zusätzlich Pedmarqsi® (CIS+STS).</p> <p>Die CIS+STS-Gruppe wurde 6 Stunden nach dem Abschluss jeder CIS-Infusion eine 15-minütige Infusion mit 16g/m² Pedmarqsi® durchgeführt. Alle Patienten erhielten CIS gemäß dem krankheitsspezifischen Protokoll des Studienzentrums.</p> <p>Die Patienten erhielten 4 Wochen und 1 Jahr nach Beendigung der geplanten CIS-Chemotherapie oder nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation ein Follow-up-Audiogramm. Patienten, welche die Pedmarqsi®-Behandlung vor der Beendigung der CIS-Therapie oder einer Stammzelltransplantation abbrachen, wurden ebenfalls 4 Wochen und 1 Jahr nach Beendigung der geplanten Behandlung/Stammzelltransplantation untersucht. Die Einrichtungen, sollen die Teilnehmenden für 10 Jahre ab dem Zeitpunkt des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studieneintritts hinsichtlich Rezidivs, Überleben und sekundären malignen Neoplasien (subsequent malignant neoplasm, SMN) beobachten (unabhängig der Protokollverletzungen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Am ursprünglichen Protokoll vom 24.01.2008 wurde drei globale Änderungen vorgenommen.</p> <p>Amendment 1: 31.03.2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Ausschlusskriterien: Patienten mit vorheriger kranialer Bestrahlung konnten nun eingeschlossen werden, wenn normales Hörvermögen dokumentiert war • Anpassung der Einschlusskriterien: Einschluss aller Patienten, die ein mit CIS behandeltes Malignom aufwiesen, inklusive seltener Erkrankungen • Anpassung der Randomisierungsstrata auf Basis der o. g. Änderungen • Aufnahme einer optionalen biologischen Studie zum Einfluss von Genvarianten der TPMT und COMT auf die Prädisposition von CIS-induziertem Hörverlust <p>Amendment 2: 01.07.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) von Version 3 zu Version 4 • Weitere administrative Anpassungen <p>Amendment 3: 10.10.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Statusänderung in "Reaktivierung" • Erhöhung des maximalen Einschlusses von 120 auf 135 Patienten über 3,5 Jahren (statt 3 Jahren) • Weitere administrative Anpassungen (Titelseite, Inhaltsverzeichnis, Studienausschuss und Einverständniserklärung)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Patienten mussten zuerst in die begleitende COG-Hearing-Assessment-Studie ACCL05C1 eingeschlossen gewesen sein, bevor eine Behandlung mit CIS oder Pedmarqsi[®] beginnen konnte. Das projizierte Startdatum der ACCL0431-Therapie durfte nicht mehr als 5 Kalendertage nach dem Einschluss in die begleitende Studie liegen.</p> <p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten müssen alle der folgenden Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zwischen ≥ 1 und < 18 Jahren alt 2. Neudiagnostizierter, histologisch bestätigter Keimzelltumor, Hepatoblastom, Medulloblastom, Neuroblastom,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Age	Male	Female
		1 month to < 6 months	0.4	0.4
		6 months to < 1 year	0.5	0.5
		1 to < 2 years	0.6	0.6
		2 to < 6 years	0.8	0.8
		6 to < 10 years	1	1
		10 to < 13 years	1.2	1.2
		13 to < 16 years	1.5	1.4
		≥ 16 years	1.7	1.4
		<p>Osteosarkom oder ein anderes Malignom, die mit einer CIS-Chemotherapie behandelt werden sollte (unabhängig ob Ersterkrankung oder nicht)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Chemotherapie mit kumulierter CIS-Dosis von $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ und Dauer der Einzelinfusion ≤ 6 Stunden 4. Nur Patienten, die für ihre krankheitsspezifische Behandlung in keine andere COG-Studie eingeschlossen waren 5. Patienten konnten an Studien teilnehmen, die nicht von der COG durchgeführt wurden oder bei denen keine therapeutische Behandlung durchgeführt wurde 6. Leistungsstatus-Score von ≥ 50 (Patienten > 16 Jahre: Karnofsky-Kriterien; Patienten ≤ 16 Jahre: Lansky-Kriterien) 7. kein Erhalt einer vorherigen, platinbasierten Chemotherapie (CIS oder Carboplatin), andere vorherige Chemotherapien waren zulässig 8. Der Erhalt einer kranialen Bestrahlung vor der systemischen Chemotherapie war zulässig, sofern bei Studieneinschluss normales Hörvermögen dokumentiert wurde 9. Der Erhalt einer hämatopoetische Stammzelltransplantation ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss war zulässig 10. keine Anzeichen einer aktiven Graft-versus-Host-Krankheit 11. Normale Audiometrie-Ergebnisse 12. Serumnatriumwerte im Normbereich 13. Ausreichende hämatologische Funktionen (Absolute Granulozytenzahl $> 1,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$; Thrombozyten $> 100 \times 10^3 / \text{mm}^3$) 14. Ausreichende Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance oder radioisotopische glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $\geq 70 \text{ ml/min/1,73m}^2$; maximales Serumkreatinin auf der Grundlage von Alter/Geschlecht wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt) 15. Ausreichende Leberwerte (Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ Upper limit of normal (ULN) für das Alter; Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase) oder Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase) $< 2,5 \times$ ULN für das Alter) <p>Ausschlusskriterien</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit einem der folgenden Ausschlusskriterien wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nicht schwanger gewesen sein. Frauen mit Keimzelltumoren, die gelegentlich zu falsch-positiven Schwangerschaftstests führen, können aufgenommen werden, sofern eine Schwangerschaft durch andere Tests ausgeschlossen wurde. 2. Stillende Frauen müssen zugestimmt haben nicht weiter zu stillen 3. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Pedmarqsi[®] oder anderen Thiol-Verbindungen (Amifostin, N-Acetylcystein, Mesna und Captopril) 4. Keine Teilnahme an therapeutischen Studien der COG zur Behandlung der zugrundeliegenden Malignome
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 38 Studienzentren wurden insgesamt 131 Patienten eingeschlossen. Alle Zentren befanden sich in den USA oder Kanada.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>CIS</u></p> <p>CIS wurde gemäß den zum Zeitpunkt der Studie geltenden krankheitsspezifischen Krebsbehandlungsprotokollen der Studienzentren verabreicht. Die individuelle oder kumulative CIS-Dosis, der Zeitplan, die Infusionsgeschwindigkeit (bis zu einer maximalen Infusionsdauer von 6 Stunden) oder Hydratation/Mannitol-Diurese wurden hierbei nicht spezifiziert. Wenn mehrere Tagesdosen von CIS vorgesehen waren, mussten zwischen einer Pedmarqsi[®]-Infusion und dem Beginn der CIS-Infusion des nächsten Tages mindestens 10 Stunden liegen. Die Einzelheiten der CIS-Verabreichung wurden auf standardisierten Berichtsformularen festgehalten.</p> <p><u>Pedmarqsi[®]</u></p> <p>Pedmarqsi[®] wurde jeden Tag verabreicht, an dem die Patienten eine CIS-Infusion erhalten haben. Die Infusionszeit betrug 15 min und wurde 6 Stunden nach Beendigung der CIS-Infusion begonnen. Die Pedmarqsi[®]-Dosis betrug an jedem Verabreichungstag 16 g/m² (533 mg/kg für Patienten, deren Therapieprotokoll aufgrund ihres jungen Alters oder ihrer geringen Körpergröße eine Verabreichung von CIS pro kg empfiehlt). Das Kriterium für die Verabreichung von Pedmarqsi[®] als mehrtägige Therapie war ein Serumnatriumspiegel vor der CIS von ≤ 145 mEq/L (tägliche Messung). Wenn der Serumnatriumspiegel vor der CIS-Infusion > 145 mEq/L betrug, wurde nur das CIS verabreicht und Pedmarqsi[®] ausgesetzt. Betrug der Serumnatriumspiegel vor der CIS-Behandlung am darauffolgenden Tag wieder ≤ 145 mEq/L, wurde die Verabreichung von Pedmarqsi[®] wie geplant vorgesetzt. Es wurde keine doppelte Dosis gegeben. Wenn tägliche CIS-Dosen geplant waren, musste zwischen der Pedmarqsi[®]-Infusion und dem Beginn der CIS-Infusion am nächsten Tag eine Verzögerung von mindestens 10 Stunden liegen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pedmarqsi[®] wurde als 25%ige (250 mg/ml), konservierungsmittelfreie, sterile Lösung in 50-ml-Vials (12,5 g/Vial) geliefert. Die Arzneimittelformulierung enthielt Pedmarqsi[®] - Pentahydrat und Natriumborat. Jeder ml des 25 %igen Pedmarqsi[®] wurde mit 1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke verdünnt (1:1-Verdünnung), um eine 125 mg/ml-Lösung für die direkte Verabreichung zu erhalten. (Dies entsprach in etwa der Isotonie einer 2,3 %igen Natriumchloridlösung).</p> <p>Pedmarqsi[®] wurde am Ort des Studienzentrums sorgfältig, sicher und getrennt von anderen Arzneimitteln und bei einer kontrollierten Raumtemperatur zwischen 15°C und 30°C gelagert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt ist definiert als die Untersuchung der Wirksamkeit von Pedmarqsi[®] (im Anschluss an eine CIS-Behandlung) im Vergleich zu einer alleinigen CIS-Behandlung zur Vorbeugung eines CIS-induzierten Hörverlusts:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odds ratio eines Hörverlusts definiert nach den American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)-Kriterien <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche Veränderung der Hörschwellenwerte bestimmter Frequenzen (500, 1000, 2000, 4000 und 8000 Hz) zwischen der CIS+STS und CIS • EFS und OS • Inzidenz CIS-bedingter Nephrotoxizität (Grad 3 und 4) sowie von Zytopenien (Grad 3 und 4) • Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Genmutationen von TPMT und COMT und CIS-induziertem Hörverlust • Sicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ UE nach Schweregrad ○ Hospitalisierung aufgrund von UE ○ Schwerwiegende UE (SUE) ○ UE ≥ Grad 3 ○ UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation ○ SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><i>Post hoc</i> definierte Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilungen des Hörverlusts (ja/nein) 1 Jahr nach Abschluss der CIS-Behandlung • Bei Patienten, bei denen der Hörverlust zu Beginn und entweder nach 4 Wochen oder nach 1 Jahr untersucht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde, werden zusätzliche Zusammenfassungen des Hörverlusts mit den entsprechenden Hörtests bereitgestellt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Schätzung der Fallzahlen basierte auf dem primären Endpunkt, in der die proportionale Inzidenz des Hörverlusts im CIS+STS-Arm mit der Inzidenz im CIS-Arm verglichen wurde.</p> <p>Die Inzidenz von Hörverlust im CIS-Arm wurde mit 45 % angenommen, eine etwas konservativere Zahl als die berichtete Gesamtrate von 61 % {Knight, 2005 #47. Es wurde ein Behandlungseffekt von Pedmarqsi[®] mit einer 50-prozentigen Verringerung des Hörverlusts im CIS+STS-Arm angenommen, d. h. es wurde ein Hörverlust von 22,5 % im CIS+STS-Arm angenommen. Unter der Annahme eines 1-seitigen Signifikanzniveaus von 5 % (da keine der bisher vorliegenden umfangreichen Pilotdaten darauf hindeutet, dass Pedmarqsi[®] den Hörverlust erhöht), waren 54 Patienten pro Arm erforderlich, um eine 80%ige Power für die Feststellung eines Hörverlusts von 22,5 % im CIS+STS-Arm im Vergleich zu 45 % im CIS-Arm zu erreichen.</p> <p>In Tabelle 2 des SAP ist die Power des Tests mit 54 Patienten pro Arm aufgeführt, wenn der Hörverlust im CIS-Arm 45 % bis 60 % beträgt. Die Zahlen legen nahe, dass bei einer Hörverlustinzidenz von > 45 % im CIS-Arm eine Power von > 80 % erreicht würde, wenn die Verabreichung von CIS+STS eine relative Verringerung des Hörverlusts um 50 % bewirkt.</p> <p>Um 108 für die primäre Analyse auswertbare Patienten zu gewinnen, wurde gemäß Amendment 3 des Protokolls das maximale Rekrutierungsziel auf 135 Patienten erhöht, um nicht einschließbare Patienten zu berücksichtigen und solche, die für den primären Hörverlust-Endpunkt nicht auswertbar waren, weil Patienten die Teilnahme an der Studie abgebrochen hatten, Hörtests nicht durchgeführt wurden oder die Hörtests unvollständig/suboptimal waren und nicht ausreichten, um den Hörverluststatus zu bestimmen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nachdem die ersten 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, wurde eine Futilitätsanalyse für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Endpunkte EFS und OS sowie UE (inklusive eines normalen Serumnatriumgehalts) wurden ebenfalls monitoriert. Die Zwischenergebnisse wurden dem DSMC vorgelegt, welches empfahl, die Studie wie geplant weiterzuführen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle Patienten erhielten CIS nach individuellem, krankheitsspezifischen Behandlungsschema und erhielten entweder zusätzlich eine Pedmarqsi [®] -Dosis oder ausschließlich die CIS-Infusion (1:1).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung unterlag einer Stratifizierung nach <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige kraniale Bestrahlung (ja/nein), alle Patienten mit vorheriger kranialer Bestrahlung waren im selben Stratum • Alter: < 5 Jahre und ≥ 5 Jahre • Dauer der CIS-Infusion: < 2 Stunden und ≥ 2 Stunden
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme eines Kindes in die Studie über RDE. Die Randomisierung erfolgte verblindet für die zentralen Prüfer der audiometrischen Daten. Die Patienten und behandelnden Ärzte waren nicht verblindet, um die Komplexität der Durchführung und die Kosten für die Studienzentren zu minimieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme eines Kindes in die Studie über elektronische Ferndatenerfassung (remote data entry, RDE).
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) Die Patienten waren nicht verblindet b) Behandler waren nicht verblindet c) Reviewer der Audiometrie-Daten waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Aufgrund der Kosten- und Zeitersparnis wurde keine Placebo-Infusion gegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Für die primäre Analyse zum Vergleich der proportionalen Inzidenz von Hörverlust zwischen CIS+STS- und CIS-Arm, wird Hörverlust als dichotome Variable behandelt (nach den ASHA-Kriterien und durch den Vergleich von Baseline und der Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Behandlungsende).</p> <p>Im Anschluss wurde mittels einer logistischen Regression der Zusammenhang zwischen Pedmarqsi® und Hörverlust, unter Einbezug der Stratifikationsvariablen, analysiert und die Odds Ratios sowie das 95 % KI und der p-Wert geschätzt.</p> <p>Es wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Für den Vergleich der mittleren Veränderung der Hörschwellen für die wichtigsten Frequenzen (500, 1000, 2000, 4000 und 8000 Hz) zwischen den beiden Behandlungsgruppen als kontinuierliche Variable ausgewertet (zwischen Baseline und der Follow-up-Untersuchung vier Wochen nach Behandlungsende). Zur Untersuchung, ob Pedmarqsi® einen Einfluss auf die durchschnittliche Veränderung hat, wurde eine lineare Regression, unter Einbezug der Stratifikationsvariablen, verwendet. Für jede der fünf Frequenzen wurde eine einzelne Analyse vorgenommen. Es fand keine „multiple comparison“-Anpassung statt. Die Hörtests wurden von zwei verschiedenen, verblindeten Reviewern durchgeführt und ausgewertet. Wenn die Ergebnisse übereinstimmten, wurde jeweils nur eine der Tabellen präsentiert.</p> <p>EFS und OS werden mittels Kaplan-Meier-Kurven (und entsprechenden Konfidenzintervallen) für beide Behandlungsgruppen geschätzt. Für das EFS wird die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses definiert als die Zeit bis zum ersten berichteten Rezidiv oder der ersten Progression der Grunderkrankung. Patienten ohne Rezidiv oder Progression wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Überlebensnachbeobachtung zensiert. In einer explorativen Analyse sollten EFS und OS zwischen den beiden Behandlungsgruppen mittels Log-Rank-Tests verglichen werden. Explorative Analysen von EFS und OS unter Verwendung von Cox-Modellen oder stratifizierten Analysen waren ebenfalls möglich. Eine Zusammenfassung der Dauer der Nachbeobachtung wird ebenfalls dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Untersuchung des Zusammenhangs der Genotypen von TPMT/COMT mit CIS-induziertem Hörverlust wurden keine Daten erhoben, sodass keine Analyse erstellt wurde.</p> <p>UE wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 21.0) System Organ Classification (SOC) und des preferred Term (PT) festgehalten und mittels des CTCAE Version 4.0 bewertet. Außerdem wurden UE zusammengefasst nach Protokolltherapie, UE-Grad, UE mit (längerem) Krankenhausaufenthalt, SUE und UE-Grad 3 oder höher. UE, die die Anforderungen des AdEERS (Adverse Event Expedited Reporting System) erfüllten, wurden als SUE eingestuft. SUE wurden nur für Patienten gemeldet, die in den CIS+STS-Arm randomisiert wurden.</p> <p>Endpunkte mit Bezug zu Toxizitäten werden als dichotome Variablen dargestellt. Die Inzidenz von Nephrotoxizität (Grad 3 und 4) und die Inzidenz von Zytopenie/hämatologische Toxizität (Grad 3 und 4) zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden mittels logistischer Regression mit Anpassung für die Stratifikationsvariablen zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Ein ähnliches Verfahren wie für die Analyse der Endpunkte wurde mit den Altersgruppen < 5 und ≥ 5 Jahren durchgeführt. Im Unterschied zum vorherig beschriebenen Modell, floss die Behandlung als fixed effect in das Modell ein. Im Anschluss wurden erneut das 95 %-KI und der p-Wert geschätzt.
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>Insgesamt wurden 131 Patienten in die Studie eingeschlossen. 6 Patienten wurden als ungeeignet eingestuft. Somit wurden insgesamt 125 Patienten auf die beiden Untersuchungsgruppen (CIS+STS, CIS) randomisiert.</p> <p>2 Patienten aus der CIS+STS-Gruppe erhielten kein Pedmarqsi[®] und wurden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Die verbleibenden 123 Patienten beendeten die Therapie nach Protokoll. 102 Patienten beendeten die Therapie, da sie die Chemotherapie wie geplant beendeten. 21 Patienten beendeten die Therapie aus anderen Gründen, bspw. durch die Unterbrechung der CIS-Therapie.</p> <p>a) Randomisiert: 125 b) Intervention erhalten: 123 c) Berücksichtigung für primäres Zielkriterium: 123</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	n (%)	CIS+ST S	CIS	Gesam t
		Randomisiert (ITT)	61 (100)	64 (100)	125
		Safety-Population	59 (96,7)	64 (100)	123
		Patienten, die die Protokolltherapie beendeten ^a	59 (100)	64 (100)	123
		Patienten, die die geplante Chemotherapie abschlossen	45 (76,3)	57 (89,1)	102 (82,9)
		Patienten, die die Protokolltherapie aufgrund von (Hauptgrund) abgebrochen haben:			
		Vorzeitige Beendigung der CIS- Therapie aus jeglichem Grund	5 (8,5)	4 (6,3)	9 (7,3)
		Ablehnung einer weiteren Protokolltherapie durch Patient/Eltern/Erziehungsberechtig te	4 (6,8)	1 (1,6)	5 (4,1)
		Entscheidung des Arztes	1 (1,7)	2 (3,1)	3 (2,4)
		Kraniale Bestrahlung vor dem abschließenden Audiometrie-Test zu Studienabschluss	1 (1,7)	0	1 (0,8)
		Unerwünschte Ereignisse ^b	2 (3,4)	0	2 (1,6)
		Tod ^c	1 (1,7)	0	1 (0,8)
		a: Alle Gründe, b: Allergische Reaktion auf Pedmarqsi® (Grad 2 oder höher bzw. Grad 1), die vorbehandelt wurde und sich bei nachfolgenden Behandlungen verschlimmert hat, c: Ein Patient starb infolge eines Herzstillstandes während der Chemotherapie, alle Todesfälle traten aufgrund der Grunderkrankung auf, oder, wenn ein Kind die Therapie beendet hatte.			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten: 29.10.2008 Abschluss der Studie für den letzten Patienten: 21.08.2013			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Abschluss der Studie: 21.08.2013			
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

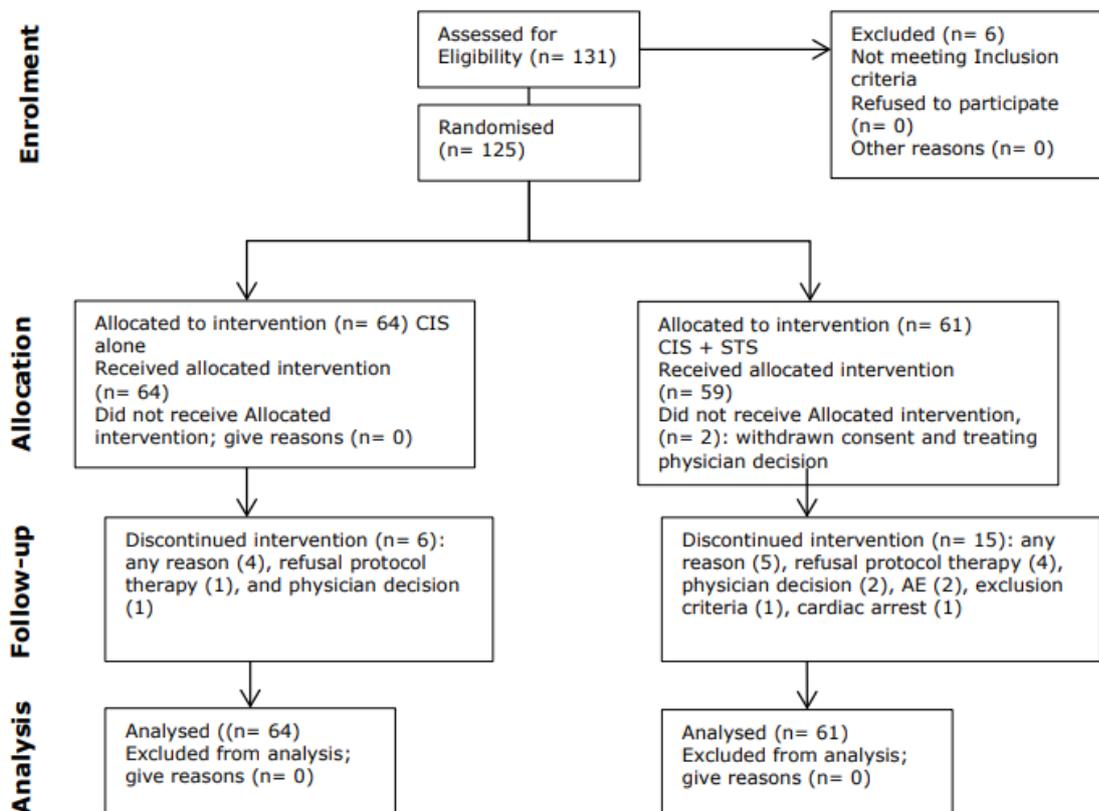


Abbildung 4-7: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie COG ACCL0431

Studie SIOPEL 6

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIOPEL 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das Hauptziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Natriumthiosulfat (STS, Pedmarqsi[®]) zur Verringerung der durch die Cisplatin (CIS)-Chemotherapie induzierten Hörschädigung bei Kindern mit Hepatoblastom (HB).</p> <p>Die sekundären Ziele dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genaues Monitoring aller potenziellen Einflüsse von Pedmarqsi[®] auf das CIS-Ansprechen und das Überleben • Bewertung der kurz- und langfristigen Verträglichkeit der Kombination von Pedmarqsi[®] und CIS • Prospektive Bewertung und Validierung biologischer, radiologischer und pathologischer Merkmale des SR-HB für zukünftiges Risikomanagement (wurde nicht in der Studie analysiert aufgrund der Fallzahlen) • Untersuchung der Wirkung von Pedmarqsi[®] auf die Bildung von CIS-Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Addukten (wurde nur in Großbritannien durchgeführt) • Sammlung von Patienten-DNA für die Analyse möglicher genetischer Faktoren, die zur Entwicklung behandlungsbedingter Ototoxizität und Nephrotoxizität beitragen (Blutproben wurden gesammelt, Analyse erfolgt in einer Folgestudie)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pedmarqsi[®] zur Reduzierung von Ototoxizität bei Patienten, die zur Behandlung eines SR-HBs eine CIS-Chemotherapie erhalten.</p> <p>Während der Screening-Phase, wurden die Patienten 1:1 auf zwei Gruppen (CIS+STS oder nur CIS) randomisiert.</p> <p>Während der Behandlungs-Phase, erhielten die Patienten vor der Operation vier Chemotherapie-Zyklen (je nach Gruppe mit oder ohne Pedmarqsi[®]) an Tag 1, 15, 29 und 43. Anschließend erfolgten die Operation und zwei weitere Chemotherapie-Zyklen. Im Falle von verschobenen Operationsterminen, wurden bis zu zwei weitere Chemotherapie-Zyklen ergänzt (an Tag 57 und 71). Vor jedem Therapiezyklus wurde geprüft, ob die Urinausscheidung, der Serum-Elektrolyt- und Kreatininhaushalt (für das Alter), der Blutdruck (< 97 Perzentil für das Alter), die neurologische Funktion und die Temperatur (fieberfrei) angemessen waren. Die Flüssigkeitszufuhr</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und -abgabe wurde zusätzlich während aller Zyklusdurchgänge kontrolliert. Nach Erhalt der postoperativen Chemotherapie endete die Behandlung.</p> <p>Im Falle einer Progression nach ≥ 2 Zyklen, wurde die aktuelle Behandlungsstrategie abgebrochen, ebenso wie die zusätzliche Gabe von Pedmarqsi® und alternative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung gestellt.</p> <p>Während der ersten zwei Jahre wurde während der Follow-up-Phase alle zwei bis drei Monate physische Untersuchungen, eine Bestimmung von Alpha-Fetoprotein (AFP) sowie eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs und Ultraschall des Abdomens durchgeführt. Hinzu kamen jährliche Messung des Serummagnesiums und der GFR, wenn sie $< 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ war.</p> <p>Ab dem dritten Jahr des Follow-ups wurden die Untersuchungen nur noch alle sechs Monate bzw. weiterhin jährlich durchgeführt. Bis ein zuverlässiges Ergebnis der Reintonaudiometrie (pure tone audiometry, PTA) erzielt wurde (ab $\geq 3,5$ Jahren), wurden die Hörtests jährlich durchgeführt.</p> <p>Nach fünf Jahren wurden die Follow-up-Untersuchungen nach den klinischen Bestimmungen und nationalen Leitlinien durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Am ursprünglichen Protokoll vom 10.05.2007 wurde vier Änderungen am UK-Protokoll und zwei Änderungen am internationalen Protokoll vorgenommen (finale Protokoll: Version 5.0 vom 15.07.2011).</p> <p>Amendment 1: 04.2008</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschiebung des Studienstarts vom 31.10.2007 auf den 15.12.2007 • Wortlaut des Einschlusskriteriums 8 wurde geändert: "Männer sollten immer ein Kondom benutzen und Frauen sollten sicherstellen, dass ihr Partner ein Kondom benutzt und eine zusätzliche Verhütungsmethode während der Dauer der Chemotherapie anwenden" • Hinzufügung der Klarstellung in Abschnitt 11.1 für Verfahren der Teilnahme der Studienzentren und den Text "Siehe Anhang 16 für eine Zusammenfassung der Musteranforderungen und anderer Materialien für die zentrale Überprüfung" • Änderungen der Verweise in Abschnitt 12.1.2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Streichung von "verfügbare Präparate" und dem parallel durchgeführten Stabilitäts-Programm ○ Änderungen von Consorzio Interuniversitario (CINECA) auf "das CCLG-Datenzentrum"

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Änderungen Text "die Dosierlösung muss den Patienten innerhalb von 4 Stunden nach der Rekonstitution verabreicht werden" in "Nach der Verdünnung muss der Polyvinylchlorid (PVC)-Infusionsbeutel, der die Dosierlösung enthält, bei Raumtemperatur auf den Kopf gestellt (umgedreht, mit den Injektions- und Füllöffnungen oben) und innerhalb von 8 Stunden verwendet werden" • Streichung von „(einschließlich CIS)" in Abschnitt 12.5.3 aus den Hydratationsanweisungen • Einfügen des Arbeitsblatts für die Pflege am Krankenbett und Abbildung 12.1 (Zusammenfassendes Schema für Behandlung, Flüssigkeitszufuhr, Natriumüberwachung, Blutdrucküberwachung und DNA-Blutentnahme mit 4 Beispielen für die Startzeit) in Abschnitt 12.5.6 • In den Abschnitten 12.6.1, 13.1 und 15.1 wurde der Zeitraum für die Überwachung des Serumnatriums von 24 auf 18 Stunden geändert • Einfügen des Satzes „Wenn das Serumnatrium nach einer Stunde 146 bis 150 mmol/l beträgt, kann der behandelnde Arzt entscheiden, ob er Mannitol verabreicht oder nicht" in Abschnitt 12.6.1 • Einfügen der Informationen über die Verwendung von Antiemetika in Abschnitt 12.6.3 • In Abschnitt 13 wurde der Text geändert von „Das Kind wird dann nicht mehr in der Studie behandelt, wird aber gemäß dem Protokoll weiterverfolgt" in „Das Kind bleibt in der Studie, aber die Änderungen in der Behandlung müssen eindeutig im CINECA-System für die RDE vermerkt werden" • In Abschnitt 15.9.9 wurde eine Klarstellung den zentralen audiologischen Überprüfungsverfahren hinzugefügt • Die Anhänge wurden um die Referenzbereiche für Neugeborene, das Arbeitsblatt für die Pflege am Krankenbett, die Zusammenfassung der SIOPEL-6-Proben-Anforderungen und die sonstigen Anforderungen für die zentrale Überprüfung ergänzt <p>Amendment 2: 19.08.2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Referenz CCLG Data Center zu Cancer Research Clinical Trials Unit (CRCTU) • Änderung der EudraCT Number von 21275/0235/001-0001 zu 21761/0232/001-0001 • Löschung des Textes (vom Deckblatt): „In Zusammenarbeit mit dem Koordinationszentrum des Schweizerischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Instituts für Angewandte Krebsforschung und in Zusammenarbeit mit Adherex"</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden administrative Änderungen in Bezug auf das Gewebelagerprogramm und die Kontaktdaten vorgenommen • Informationsblätter für Eltern/Erziehungsberechtigte, Jugendliche im Alter von 16+ Jahren und Kinder wurden mit aktualisierten Versionsnummern überarbeitet. <p>Amendment 3: 18.07.2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der voraussichtlichen Patientenzahl pro Jahr auf 23 und Dauer des voraussichtlichen Rekrutierungszeitraums auf 7 Jahre, in den Abschnitten 5 und 8 • Präzisierung der Anweisungen für internationale Zentren und Anpassung der Registrierungsverfahren (Verweis auf die Registrierung eines Kindes vor der histologischen Diagnose entfernt) in Abschnitt 11 • Ergänzung der Vorbereitungsanweisungen des Arzneimittels in Abschnitt 12: <ul style="list-style-type: none"> ○ intravenöse Infusion kann über eine Flasche laufen: „Die Pedmarqsi[®]-Injektion muss während der Vorbereitung und Verabreichung der Dosis gefiltert werden. Der Arzneimittelhersteller empfiehlt derzeit, die Arzneimittellösung mit einem 5-Mikron-Partikel-Filter aus dem Fläschchen zu entnehmen. Verdünnte Pedmarqsi[®]-Lösung sollte mit einem 0,22-Mikron-"Inline-Filter" verabreicht werden ○ Streichung der Anweisung, den Infusionsbeutel auf den Kopf zu stellen ○ Ergänzung der Anweisung „vor und nach der Pedmarqsi[®]-Injektion mit Natriumchlorid 0,9 % spülen" ○ Streichung des Abschnitts 12.7.8 (Verabreichung von PLADO mit zusätzlichem Dexrazoxan) • Streichung des Verweises auf Dexrazoxan; Betonung der sorgfältigen Überwachung der Kardiotoxizität in Abschnitt 13 • Verschiebung der Anweisungen für die Entnahme der Gewebeproben von Abschnitt 14 nach Abschnitt 15 (Anforderungen des Vereinigten Königreichs an Gewebeproben für zentrale Überprüfungen und biologische Studien) • Präzisierung zu den Angaben der Zusammenfassung der Studienuntersuchung in Abschnitt 16:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ erste Nachuntersuchungstermin 2 bis 3 Monate nach dem Ende der Behandlung ○ jederzeit Entnahme der Blutproben auf Whatman/Guthrie-Karten möglich ○ Klarstellung, welche Proben optional waren ● Überarbeitung zur Meldung unerwünschter Ereignisse (UE) in Abschnitt 18: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen von Definitionen ○ Änderung der Angaben zu den Ereignissen, welche nicht als schwerwiegende UE (SUE) SA gelten durch erwartete SUE ○ Entfernung der Endpunkte Hypomagnesiämie und Nephrotoxizität ○ Hinzufügen eines Abschnitts über die Überwachung von Schwangerschaften zu potenziellen SUE ○ Änderung des Textes zum Meldezeitraum der SUEs „während der Therapie und bis 30 Tage nach der 'End-of-Treatment-Visite'" in „ab dem Datum des Beginns der im Protokoll festgelegten Behandlung bis 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Behandlung" <p>Amendment 3 (internationale Version 4.0): 01.05.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Aktualisierung der Kontaktinfos der Chirurgen, Prüfer und für die SUE-Meldungen <p>Amendment 4: 01.02.2015</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ergänzungen in Abschnitt 15.2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Überschrift: „SIOPEL 6 Biological Studies - the genetics of CIS Ototoxicity" ○ Text hinzugefügt: “Das wichtigste biologische Ziel dieser Studie ist die Untersuchung einer möglichen genetischen Prädisposition für CIS-induzierten Ototoxizität. Die biologische Studiengruppe von SIOPEL 6 arbeitet mit dem Wolfson Centre for Personalised Medicine, University of Liverpool, zusammen” ○ Text hinzugefügt: „Der bevorzugte Zeitpunkt für die Entnahme und Einreichung der biologischen Probe ist nach der Diagnose, aber wenn dies nicht möglich ist oder ausgelassen wird, kann die Probe auch später oder während des Follow-ups entnommen und eingereicht werden." ○ Anweisungen für die Entnahme und Einreichung von biologischen Proben wurden hinzugefügt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des Textes bezüglich der Zustimmung zu biologischen Studien und zur Entnahme von peripherem Blut für die DNA-Extraktion in Abschnitt 16 • Änderungen der Texte bezüglich der biologischen Probenahme, der Probenlagerung, -lagerung und -einreichung sowie der Probenanalyse geändert, um die Kohärenz mit dem Rest des Protokolls zu gewährleisten, im Anhang 10 und 15 <p>Amendment 4 (internationale Version 5.0): 15.07.2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung des kardioprotektiven Medikaments Dexrazoxan als zulässige Begleitmedikation in Übereinstimmung mit den aktualisierten Leitlinien der EMA
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten müssen alle der folgenden Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologisch bestimmtes neudiagnostiziertes HB 2. SR-HB definiert nach PRETEXT I, II oder III; Serum-AFP > 100 µg/l; ohne zusätzliche PRETEXT Kriterien 3. Alter > 1 Monat und ≤ 18 Jahre 4. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und Genehmigung durch die nationale/lokale Ethikkommission und die Zulassungsbehörden 5. Zentrum/Land, das bereit und in der Lage ist, Audiometrie in der erforderlichen Mindestqualität durchzuführen 6. Fähigkeit, die Anforderungen für die Einreichung von Material zur zentralen Überprüfung zu erfüllen (Radiologie, Pathologie und Audiologie) 7. Bei Frauen im gebärfähigen Alter war ein negativer Schwangerschaftstest vor Beginn der Studienbehandlung erforderlich 8. Alle Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten sich bereit erklärt haben, für die Dauer der Studie eine angemessene Empfängnisverhütung zu praktizieren (Männer sollten immer ein Kondom benutzen, und Frauen sollten sicherstellen, dass ihr Partner ein Kondom benutzt, und für die Dauer der Chemotherapie eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden) <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten mit einem der folgenden Ausschlusskriterien wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hochrisiko-HB: Serum AFP ≤ 100 µg/l; Tumor mit Beteiligung aller 4 Leberabschnitte (PRETEXT IV); weitere PRETEXT Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ol style="list-style-type: none"> a. Extrahepatische abdominale Erkrankung (E1, E1a, E2, E2a) b. Intraperitoneale Blutung oder Tumorroptur (H1) c. Fernmetastasen, unabhängig von der Lokalisation (M1) d. Lymphknotenmetastasen (N1, N2) e. Befall der Hauptfortader (P2, P2a) f. Befall aller 3 Lebervenen und/oder der IVC (V3, V3a) <ol style="list-style-type: none"> 2. Vorliegend eines hepatozellulären Karzinom 3. Behandlungsbeginn > 15 Tage nach dem schriftlichen Biopsiebericht 4. Abnormale Nierenfunktion GFR < 75 % der ULN für das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [ab 2 Jahren < 60 ml/min/1,73 m²] 5. Jegliche vorherige Chemotherapie 6. Rezidivierende Krankheit 7. Vorherige Überempfindlichkeit gegen Pedmarqsi[®] 8. Der Patient ist aus irgendeinem Grund nicht in der Lage, das Protokoll zu befolgen 												
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Studienzentren in 12 Ländern haben Patienten eingeschlossen (Australien, Belgien, Schweiz, Dänemark, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Neuseeland, USA).												
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>CIS</u></p> <table border="1" data-bbox="646 1153 1380 1384"> <tbody> <tr> <td>Gewicht > 10 kg:</td> <td>80 mg/m² intravenöse Infusion 6 Stunden</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:</td> <td>2,7 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden</td> </tr> <tr> <td>Gewicht < 5 kg:</td> <td>1,8 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die CIS-Dosierung wurde nach dem Gewicht des Kindes festgelegt (siehe Tabelle oben). Vor der Operation waren vier Zyklen CIS geplant (an Tag 1, 15, 29 und 43). Wenn es zu einer Verzögerung der Operation kam, waren noch Zyklen vor der Operation an Tag 57 und 71 möglich. Nach der Operation sollte eine weitere CIS-Gabe so bald wie möglich, spätestens aber innerhalb von 21 Tagen nach der Operation, stattfinden (insgesamt zwei Zyklen an Tag 1 und 15).</p> <p><u>Pedmarqsi[®]</u></p> <table border="1" data-bbox="646 1720 1380 1951"> <tbody> <tr> <td>Gewicht > 10 kg:</td> <td>20 g/m², intravenöse Infusion, 15 Minuten</td> </tr> <tr> <td>Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:</td> <td>15 g/m², intravenöse Infusion, 15 Minuten</td> </tr> <tr> <td>Gewicht < 5 kg:</td> <td>10 g/m², intravenöse Infusion, 15 Minuten</td> </tr> </tbody> </table>	Gewicht > 10 kg:	80 mg/m ² intravenöse Infusion 6 Stunden	Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:	2,7 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden	Gewicht < 5 kg:	1,8 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden	Gewicht > 10 kg:	20 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten	Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:	15 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten	Gewicht < 5 kg:	10 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten
Gewicht > 10 kg:	80 mg/m ² intravenöse Infusion 6 Stunden													
Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:	2,7 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden													
Gewicht < 5 kg:	1,8 mg/kg intravenöse Infusion 6 Stunden													
Gewicht > 10 kg:	20 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten													
Gewicht ≥ 5 kg bis ≤ 10 kg:	15 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten													
Gewicht < 5 kg:	10 g/m ² , intravenöse Infusion, 15 Minuten													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten der CIS+STS-Gruppe erhielten je 6 Stunden nach Beendigung der CIS-Behandlung eine 15-minütige Pedmarqsi[®]-Infusion. Die Pedmarqsi[®]-Dosis richtete sich nach dem Körpergewicht des Kindes (siehe Tabelle oben).</p> <p>Eine Pedmarqsi[®]-Infusion enthält 250 mg/ml Pedmarqsi[®]-Pentahydrat und Natriumborat. Jeder ml der 25 %igen Pedmarqsi[®]-Lösung wurde mit 1,0 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (1:1-Verdünnung) auf eine Konzentration von 125 mg/ml für die direkte Verabreichung verdünnt. (Dies entsprach in etwa der Isotonie einer 2,3 %igen Natriumchloridlösung).</p> <p>Pedmarqsi[®] wurde jeden Tag verabreicht, an dem die Patienten eine CIS-Infusion erhielten. Die Infusionszeit betrug 15 Minuten und begann 6 Stunden nach dem Ende der CIS-Infusion (über 6 Stunden).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt ist definiert als der proportionale Anteil der Patienten, welche einen Brock-Grad ≥ 1 aufweisen, gemessen mittels PTA bei Beendigung der Behandlung oder dem Erreichen eines Alters von mindestens 3,5 Jahren. Eingetragen wurde der Zeitpunkt, welcher später eintrat. Das Erreichen eines Brock-Grades ≥ 1 wurde als Hinweis für Ototoxizität gewertet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie • Komplette Resektion des HB • Komplette Remission des HB am Ende der Behandlung • Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS) • OS • Toxizität gemäß der Common Terminology Criteria or Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 • Langzeit-Nieren-Clearance • Durchführbarkeit einer zentralen audiologischen Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Für die Endpunkte Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und komplette Remission wurden <i>post hoc</i> Analysen auf Basis der Safety-Population durchgeführt.</p> <p>Für den Endpunkt Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie wurden zusätzlich zu den präspezifizierten SIOPEL-6-Ansprechkriterien in einer <i>post hoc</i> Analyse traditionelle SIOPEL-Ansprechkriterien verwendet.</p>
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die zu testende Hypothese ist eine Reduktion der definierten Hörverlustrate von 60 % unter CIS allein, auf 35 % unter CIS und Pedmarqsi®.</p> <p>Der Test ist ein einseitiger Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 80 %. Es wird ein gruppensequenzielles Design mit zwei Zwischen- und einer Endauswertung gewählt, eine Alpha-Spending-Funktion nach Lan DeMets mit O'Brien Fleming-Grenzen [59; 60]. Ein vorzeitiges Abbrechen bei einer höheren Differenz als erwartet ist vorgesehen.</p> <p>Basierend auf diesen Parametern müssen insgesamt 102 auswertbare Patienten rekrutiert werden (PASS 2002, J. Hintze 2001, NCSS, Kaysville, Utah). Es wird erwartet, dass etwa 10 % der randomisierten Patienten für den primären Endpunkt nicht bewertbar sind. Daher wird die Stichprobengröße auf 115 erhöht. Dies sollte in 3,8 Jahren mit einer jährlichen Rekrutierung von 35 Patienten und einer Einarbeitungszeit von 6 Monaten erreicht werden, in der die Studienzentren aktiviert werden. Der Hörverlust zu Baseline unter CIS allein beträgt möglicherweise nicht genau 60 %. Die Studie hat jedoch eine Power von $\geq 80\%$, um eine absolute Verringerung des Hörverlusts um 25 % über einen weiten Bereich anderer Baseline-Werte für Hörverlust zu erkennen, wie in der folgenden Tabelle dargestellt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hörverlust-Raten</th> <th>Power</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 → 25</td> <td>83 %</td> </tr> <tr> <td>55 → 30</td> <td>81 %</td> </tr> <tr> <td>60 → 35</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>65 → 40</td> <td>80 %</td> </tr> <tr> <td>70 → 45</td> <td>81 %</td> </tr> </tbody> </table>	Hörverlust-Raten	Power	50 → 25	83 %	55 → 30	81 %	60 → 35	80 %	65 → 40	80 %	70 → 45	81 %
Hörverlust-Raten	Power													
50 → 25	83 %													
55 → 30	81 %													
60 → 35	80 %													
65 → 40	80 %													
70 → 45	81 %													
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine vorzeitige Beendigung wurde dann in Betracht gezogen, wenn eine Verringerung des Hörverlusts $\geq 25\%$ bestätigt wurde. Zwischenanalysen wurden zu 1/3 und 2/3 der Prozesszeit durchgeführt, d.h. nachdem 34 und 68 Patienten für den primären Endpunkt auswertbar waren.</p> <p>Wenn die nominalen Alpha-Werte für den Test des primären Endpunkts $< 0,00069$ (34 Patienten) oder $< 0,016$ (68 Patienten) betrogen, konnte ein vorzeitiger Abbruch der Studie in Betracht gezogen werden. Nach der Empfehlung des internationalen Datenüberwachungsausschuss (IDMC) wurde die Studie wie geplant weitergeführt. Das nominale Signifikanzniveau betrug 0,05. Das tatsächliche Signifikanzniveau lag bei 0,045, um das Alpha-Spending für zwei Zwischenanalysen zu berücksichtigen.</p> <p>Bei Bedenken hinsichtlich einer nachteiligen Wirkung von Pedmarqsi® auf die kurzfristige Wirksamkeit der CIS-Chemotherapie konnte die Studie ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden. Die</p>												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zwischenergebnisse von SIOPEL 2 und 3 (beide Arme zusammen) zeigen nach vier CIS-Zyklen eine Ansprechrate von ~95 %, eine Rate der kompletten Resektion von ~95 %, eine Rate des progressionsfreien Überlebens (über zwei Jahre) von ~85 - 90 % und eine Überlebensrate von ~90 % nach 2-3 Jahren. Die vorläufigen Wirksamkeitsergebnisse zum Ansprechen auf die Chemotherapie wurden nach jeweils 20 Patienten ausgewertet und unverzüglich dem IDMC und dem Studienkomitee vorgelegt, welche die Ergebnisse unabhängig voneinander prüften. Das IDMC formulierte darauf eine Empfehlung an das Studienkomitee.</p> <p>Alle Endpunkte wurden im vertraulichen Jahresbericht an das IDMC bewertet, bis auf den primären Endpunkt, welcher durch einen statistischen Test verglichen wurde, nachdem 34 und 68 Patienten für den primären Endpunkt auswertbar waren, wie oben beschrieben. Ein vorzeitiger Abbruch der Studie sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn die Zwischenergebnisse zur Anti-Tumor-Wirksamkeit niedriger waren als in SIOPEL 2 und 3 oder wenn die Rate der früh progredienten Erkrankung nach zwei Zyklen Anlass zu Bedenken gab (Salvage-Therapie).</p> <p>Nach jeweils 20 Patienten (10 pro Arm) wurde die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz in den Progressionsraten berechnet. Sobald der untere Grenzwert Null erreicht, sollte ein Abbruch der Studie aufgrund eines negativen Effekts von Pedmarqsi® auf das Ansprechen auf die Chemotherapie empfohlen werden. Diese Strategie entspricht einem einseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 5 %, um zu testen, ob die Differenz mehr als 10 % beträgt.</p> <p>Eine mögliche Toxizität wurde auch vom IDMC sowie vom Studiausschuss bewertet. Die Studie sollte vorzeitig abgebrochen werden, wenn die Behandlung zu einer Toxizität führte, die entweder vom IDMC oder vom Studiausschuss als inakzeptabel angesehen wurde.</p> <p>Die Studie wurde nach Empfehlung des IDMC wie geplant weitergeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um nach jeder CIS-Dosis zusätzlich Pedmarqsi® oder nur CIS zu erhalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde wie folgt stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Land • Median Alter (< 15 Monate vs. > 15 Monate)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausdehnung des Tumors vor der Behandlung (PRETEXT-Klassifizierung: I und II vs. III) <p>Als Randomisierungsalgorithmus wurde die Blockrandomisierung mit der Blockgröße 4 verwendet.</p> <p>Die Randomisierung konnte nur durchgeführt werden, wenn die endgültige Risikobewertung und -zuweisung abgeschlossen war. Dies musste innerhalb von 15 Tagen nach dem schriftlichen Biopsiebericht erfolgen, der die Diagnose bestätigt. Nach > 15 Tagen wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Es war dringend empfohlen, dass Prüfarzte bei allen Patienten mit Verdacht auf ein Standardrisiko-HB die Möglichkeit der rapid radiology review nutzen. Der Prüfradiologe konnte bei der Zuordnung der richtigen Risikogruppe unterstützen. Um eine definitive Risikoordnung (inkl. Review-Prozess) zu ermöglichen, konnte der Beginn der Chemotherapie um maximal 15 Tage nach der Diagnose (Datum des Biopsieberichts) verschoben werden, wenn der Zustand des Patienten dies zuließ.</p>
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	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral über das CINECA-RDE-System.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte verblindet für die zentralen Prüfer der audiometrischen Daten. Die Patienten und behandelnden Ärzte waren nicht verblindet, um die Komplexität der Durchführung und die Kosten für die Studienzentren zu minimieren.</p>
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?	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral über das CINECA-RDE-System.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) Die Patienten waren nicht verblindet b) Behandler waren nicht verblindet c) Reviewer der Audiometrie-Daten waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es wurde keine Placebo Untersuchung durchgeführt. Der Effekt wurde anhand einer randomisierten Kontrollgruppe überprüft.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Der primäre Endpunkt ist Hörverlust definiert als Brock-Grad ≥ 1, gemessen ab einem Alter von mindestens $\geq 3,5$ Jahren mittels PTA. Für die Analyse wurde der Wert des besseren Ohres verwendet. Nach der Erhebung wurden für CIS+STS und CIS die Hörverlustraten ermittelt und miteinander verglichen. Die getestete Hypothese war eine Verringerung der Hörverlustrate von 60 % bei alleinigem CIS auf 35 % bei CIS+STS. Die Hypothese wurde mittels Chi-quadrat-Tests überprüft, mit einem Signifikanzlevel von 0,045 % und einer Power von 80 %, basierend auf der ITT-Population. Patienten, zu denen keine Werte zum Hörverlust vorlagen, wurden als Patienten mit Hörverlust gezählt.</p> <p>Als Reaktion auf die Rückmeldung der U.S. FDA wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse von der modifizierten ITT (mITT)-Population auf die ITT-Population im finalen Statistical Analysis Plan (SAP) geändert. Die ITT-Population umfasst alle 109 Patienten der Studie, von denen für 101 Patienten Audiometrie-Ergebnisse vorlagen. Die Ergebnisse der acht Patienten mit fehlenden Daten wurden als "Hörverlust oder Fehlschlag" gewertet.</p> <p>Der (nicht-stratifizierte) Chi-Quadrat-Test war im Protokoll vorgesehen. Dieser wurde gewählt, um einen Verlust an Power zu vermeiden, der durch eine stratifizierte Analyse entsteht. Allerdings wurde, wie im SAP geplant, zusätzlich ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) Test durchgeführt. Dieser wurde analog zur Randomisierung stratifiziert.</p> <p>Zusätzlich wurde für beide Arme das relative Risiko eines Hörverlusts ermittelt und mit dem 95 %-KI angegeben.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die sekundären Endpunkte zur Resektion, Remission, EFS und OS beschreiben die Effizienz in der Bekämpfung des HB und wurden zunächst unabhängig vom Ergebnis des Hörverlusts bewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Ansprechen auf präoperative Chemotherapie</i></p> <p>Die prozentualen Anteile von komplettem Ansprechen (Complete Response, CR), partiellem Ansprechen (Partial Response, PR), stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD), progressiver Erkrankung (Progressive Disease, PD) und nicht auswertbar (not evaluable, NE) werden insgesamt und nach randomisierter Gruppe dargestellt. Zwischen den Gruppen wurden die Anteile der Responder (CR und PR) mittels eines Chi-quadrat-Tests oder einem exakten Fischer-Test, wenn die Kriterien für den Chi-quadrat-Test nicht erfüllt waren, analysiert.</p> <p><i>Komplette Resektion</i></p> <p>Die Resektion wurde als Prozentsatz der partiellen Hepatektomie gegenüber der orthotopen Lebertransplantation (OLT) gesamt und separat für beide Arme angegeben. Die Analyse erfolgte erneut mittels des Chi-quadrat- oder des exakten Fischer-Tests.</p> <p><i>Komplette Remission</i></p> <p>Eine komplette Remission ist definiert als das Fehlen von Anzeichen einer Restkrankheit und eines normalen (altersgemäßen) AFP-Wertes am Ende der Studienbehandlung. Die prozentualen Anteile von CR, PR, PD, Todesfällen und NE wurden ebenfalls für die gesamte Population und einzeln für die Arme ausgegeben und mittels des Chi-quadrat und des Fischer-Tests analysiert.</p> <p><i>EFS</i></p> <p>Die EFS wurden vom Zeitpunkt der Randomisierung bis hin zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse berechnet: Progression, Rezidiv, Sekundärmalignom oder Tod. Personen, bei denen kein Event eintraf, wurden in den Berechnungen nach dem letzten bekannten Follow-up-Termin zensiert.</p> <p>Es erfolgte eine grafische Auswertung mittels Kaplan-Meier Kurven, eine stratifizierte Auswertung des Log-Rank-Tests nach denselben drei Stratifikationskriterien, die der Randomisierung zugrunde lagen, sowie eine stratifizierte Auswertung der Hazard Ratios mittels der Cox-Regression mit einem asymmetrischen 95 %-KI.</p> <p><i>OS</i></p> <p>Das OS wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis hin zum Tod berechnet. Patienten, die überlebt haben, wurden ab dem letzten bekannten Zeitpunkt des Überlebens zensiert. Die OS beider randomisierter Gruppen wurde ebenfalls grafisch mittels Kaplan-Meier Kurven, einem stratifizierten Log-Rang-Test und der Hazard</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ratios auf Basis der stratifizierten Cox-Regression mit einem asymmetrischen 95 %-KI, verglichen.</p> <p><i>Langzeit-Nieren-Clearance</i></p> <p>Eine zufriedenstellende Nieren-clearance wird definiert als eine berechnete Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73 m² (CTCAE Grad 1).</p> <p>Der Prozentsatz der berechneten Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73 m² bei der letzten dokumentierten Nachuntersuchung wurde zwischen den beiden randomisierten Gruppen verglichen.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Auswertung nach Altersgruppen (< 2 Jahre und ≥ 2 Jahre) durchgeführt, da der Grenzwert für Kinder unter zwei Jahren möglicherweise geringer liegt.</p> <p><i>Durchführbarkeit einer zentralen audiologischen Untersuchung</i></p> <p>Die PTAs wurden von einem erfahrenen Audiologietechniker durchgeführt, in einigen teilnehmenden Studienzentren war dies intern nicht möglich. Die PTAs wurden anschließend durch das CINECA auf einer Website zur Ferdatenerfassung hochgeladen. Die hochgeladenen Daten wurden zentral von audiologischen Gutachtern auf Nutzbarkeit und Brock-Grad (0, 1, 2, 3 oder 4) bewertet und wenn nötig wurde eine Wiederholung beantragt (insbesondere, wenn das Kind auf dem Tympanogramm Mittelohrflüssigkeit und gleichzeitig eine Schallleitungsschwerhörigkeit aufwies). Beide Gutachter erstellten eine Tabelle aller Patienten, inklusive der Patienten, deren Werte nicht auswertbar waren oder nicht vorlagen und der jeweils zugeordneten Brock-Grade.</p> <p><i>Alpha-Fetoprotein</i></p> <p>Das AFP ist ein wichtiger Tumormarker für HB und spielt eine essenzielle Rolle für den Behandlungsverlauf. Aufgrund dessen, wurde vor und während jedes Therapiezyklus, während der weiteren Untersuchungen (Ansprechen, Remissions-Status) und während des Follow-ups der AFP-Wert erhoben. Die log₁₀-Änderung des AFP-Wertes von Baseline bis zu einer späteren Bewertung sowie die Änderung vom Nadir zu einem höheren Wert (der auf ein Fortschreiten des Tumors hinweist) wurden für jeden Patienten ausgewertet. Da die AFP-Verteilung stark verzerrt sein kann, wurde in der zusammenfassenden Statistik die log₁₀-Veränderung von Baseline berichtet.</p> <p><i>Sicherheitsendpunkte</i></p> <p>Für die Bestimmung der Sicherheitsendpunkte wurde die Safety-Population verwendet. UE wurden aufgezeichnet und nach CTCAE Version 3.0 zusammengefasst. UE wurden auf Basis des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>MedDRA Version 21.0 einer Systemorganklasse (system organ class, SOC) und einem preferred term (PT) zugeordnet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt waren Sensitivitätsanalysen anhand der mITT-, PP- und As-treated (Safety)-Population geplant.</p> <p>Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die potenziellen Auswirkungen der Imputation von fehlenden Daten (Hörverlust: Ja/Nein) anhand der ITT-Population, der PP-Population und der Safety-Population zu untersuchen:</p> <p>ITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse 1: Patienten, bei denen der Hörverlust aufgrund des Todes nicht mehr festgestellt werden konnte, wurden als „Ja“ gezählt. • Sensitivitätsanalyse 2: Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Ja“ gezählt. Aufgrund von Änderung der Primäranalyse nicht durchgeführt. • Sensitivitätsanalyse 3: Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Nein“ gezählt <p>PP-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse 4: alle Patienten mit fehlenden Messungen wurden ausgeschlossen • Sensitivitätsanalyse 5: Alle Patienten mit fehlenden Messungen als „Ja“ gewertet. • Sensitivitätsanalyse 6: alle Patienten mit fehlenden Messungen wurden als „Nein“. <p>Die sekundären Endpunkte (OS, EFS, Ansprechen auf präoperative Chemotherapie und Remissionsstatus am Ende der Behandlung) wurden zusätzlich zur PP-Population (Hauptanalyse) anhand der ITT- und der As-treated (Safety)-Population ausgewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine präspezifizierten Subgruppen-Analysen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	a) Randomisiert: 114

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
	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	b) Intervention erhalten: 109 c) Berücksichtigung für primäres Zielkriterium: 101			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	n (%)	CIS+STS	CIS	Gesamt
		Randomisiert	61	53	114
		Nicht behandelt ^a	4	1	5
		Ausgewertet nach randomisierter Behandlung (ITT)	57	52	109
		Ausgewertet nach tatsächlicher Behandlung (Safety) ^b	53	56	109
		Patienten, die die Studie abgeschlossen haben ^{c,d}	55 (96,5)	46 (88,5)	101 (92,7)
		Patienten, die die Studie nicht abgeschlossen haben ^{c,d}	2 (3,5)	6 (11,5)	8 (7,3)
		Tod	1 (1,8)	4 (7,7)	5 (4,6)
		Anderer Gründe ^e	1 (1,8)	2 (3,8)	3 (2,8)
		Todesfälle insgesamt ^f	2 (3,8)	4 (7,1)	6 (5,5)
		Krankheitsprogression	2 (3,8)	2 (3,6)	4 (3,6)
		Anderer Grund	0	2 (3,6)	2 (1,8)
		a: Fünf Patienten wurden wegen der folgenden Gründe ausgeschlossen: Nicht geeignet laut Einschlusskriterien (1 Patient), Einwilligung der Eltern zurückgezogen (2 Patienten), Neuklassifizierung als Hochrisiko-HB (2 Patienten). b: Vier Patienten, die in den CIS+STS-Arm randomisiert wurden und kein Pedmarqsi [®] erhielten, wurden in den CIS-Arm eingeschlossen. c: Der Abschluss der Studie wurde der audiometrischen Untersuchung nach der letzten CIS-Behandlung oder ab einem Alter $\geq 3,5$ Jahre definiert. d: Der Prozentsatz wurde auf der Grundlage der ITT-Population berechnet. e: Zwei Probanden schlossen die Untersuchung aus medizinischen Gründen nicht ab und ein Patient ist vor der Untersuchung weggezogen.			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		f: Umfasst die zwei Todesfälle, die vor dem Ende der Behandlung auftraten (nur CIS-Arm) sowie vier weitere Todesfälle, die während der Nachbeobachtung aufgetreten sind. Der Prozentsatz wurde auf der Grundlage der Safety-Population berechnet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten: 15.12.2007 Studienabschluss: 28.02.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Studienabschluss 28.02.2018

a: nach CONSORT 2010.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

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

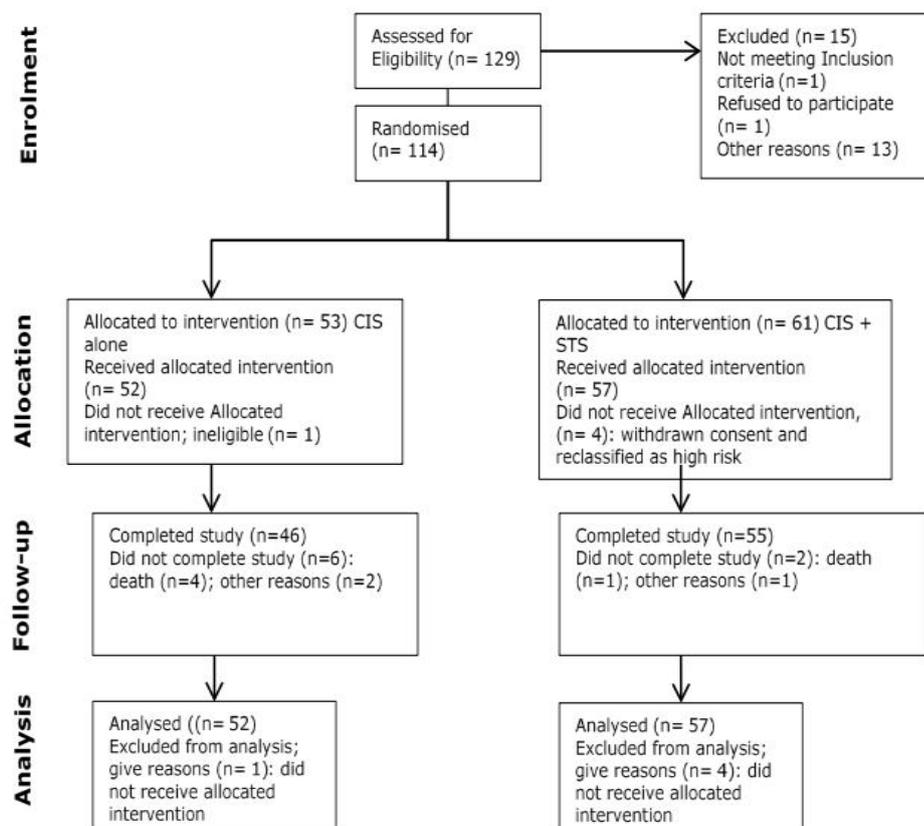


Abbildung 4-8: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie SIOPEL 6

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. Quellspezifische 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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6

Studien: COG ACCL0431 und SIOPEL 6 (offene Studien)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
COG ACCL0431: A Randomized Phase 3 Study Of Sodium Thiosulfate (IND #72877, NSC #45624) For The Prevention Of Cisplatin-Induced Ototoxicity In Children	A
clinicaltrials.gov: ct.gov: [51]	B
EU-CTR: -	C
ICTRP: [52]	D
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
SIOPEL 6: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Trial Of The Efficacy Of Sodium Thiosulfate In Reducing Ototoxicity In Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy For Standard-Risk Hepatoblastoma	A
ct.gov: [53]	B
EUCTR: [54]	C
ICTRP: [55]	D
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

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:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Patienten waren nicht verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels RDE-System erzeugt. Die Prüfer der audiologischen Untersuchungen waren verblindet. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als hoch eingestuft. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Folgenden pro Endpunkt diskutiert, sofern ein „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt.

A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hörverlust

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die zentralen Prüfer der audiometrischen Daten verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Erfassung des Hörverlusts basiert auf audiometrischen Untersuchungen und wurde von verblindeten Erhebern zentral ausgewertet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

In zwei früheren Verfahren hat der G-BA den Endpunkt „Hörvermögen mittels (Reinton-)Audiometrie“ bereits als standardisiert, valide, reliabel und patientenrelevant eingestuft [45; 46].

Für die Analyse des Endpunktes Hörverlust ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A

Endpunkt: Gesamtüberleben**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nur die zentralen Prüfer der audiometrischen Daten verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet.

A

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Endpunkterheber für diesen Endpunkt waren nicht verblindet. Die Erfassung von Todesfällen ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

A

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (jeglicher Schweregrad)
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 mildem UE (Grad 1)
 - Milde UE (Grad 1) nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 moderatem UE (Grad 2)
 - Moderate UE (Grad 2) nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schweren UE (\geq Grad 3)
 - Schwere UE (\geq Grad 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 SUE (COG ACCL0431: Nur für CIS+STS-Arm erhoben)
 - Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nur die zentralen Prüfer der audiometrischen Daten verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei den Studien COG ACCL0431 und SIOPEL 6 handelt es sich um offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Endpunkterheber für diesen Endpunkt waren nicht verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Für die Analyse der Sicherheitsendpunkte ergibt sich daher ein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

A

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

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

- 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:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen und ergänzende Analysen

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.