

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Netupitant/Palonosetron (Akynzeo[®])

RIEMSER Pharma GmbH

Modul 4 A

*Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit
und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie
aufgrund einer Krebserkrankung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Direkter Vergleich.....	41
4.2.5.2.2 Indirekter Vergleich	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	76
4.3.1.3.1.1 Vollständiges Ansprechen – RCT	77
4.3.1.3.1.2 Kein Erbrechen – RCT	86
4.3.1.3.1.3 Kein Einsatz von Rescue-Medikation – RCT.....	89

4.3.1.3.1.4	Keine bedeutende Übelkeit – RCT	93
4.3.1.3.1.5	Vollständiger Schutz – RCT	99
4.3.1.3.1.6	Keine Übelkeit – RCT	103
4.3.1.3.1.7	Vollständige Kontrolle – RCT	108
4.3.1.3.1.8	Maximale Intensität der Übelkeit – RCT.....	113
4.3.1.3.1.9	Zeit bis zur ersten emetischen Episode – RCT	116
4.3.1.3.1.10	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation – RCT	120
4.3.1.3.1.11	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung – RCT	124
4.3.1.3.1.12	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) – RCT ..	128
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse – RCT	134
4.3.1.3.1.14	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	143
4.3.1.3.1.15	Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse – RCT	150
4.3.1.3.1.16	Todesfälle – RCT	154
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	157
4.3.1.3.2.1	Vollständiges Ansprechen	159
4.3.1.3.2.2	Kein Erbrechen	162
4.3.1.3.2.3	Kein Einsatz von Rescue-Medikation.....	164
4.3.1.3.2.4	Keine bedeutende Übelkeit.....	166
4.3.1.3.2.5	Vollständiger Schutz.....	168
4.3.1.3.2.6	Keine Übelkeit	170
4.3.1.3.2.7	Vollständige Kontrolle.....	173
4.3.1.3.2.8	Maximale Intensität der Übelkeit	176
4.3.1.3.2.9	Zeit bis zur ersten emetischen Episode.....	178
4.3.1.3.2.10	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation.....	179
4.3.1.3.2.11	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung.....	180
4.3.1.3.2.12	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen).....	181
4.3.1.3.2.13	Unerwünschte Ereignisse.....	183
4.3.1.3.2.14	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	186
4.3.1.3.2.15	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	188
4.3.1.3.2.16	Todesfälle.....	190
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	190
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	194
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	194
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	194
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	196
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	197
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	198
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Indirekter Vergleich	200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	201
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	202
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	212
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT.....	215
4.3.2.1.3.1.1	Vollständiges Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT ..	215
4.3.2.1.3.1.2	Kein Erbrechen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	224

4.3.2.1.3.1.3	Kein Einsatz von Rescue-Medikation – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.1.3.1.4	Keine bedeutende Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT	244
4.3.2.1.3.1.5	Vollständiger Schutz – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.1.3.1.6	Keine Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT	264
4.3.2.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ...	276
4.3.2.1.3.1.8	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	285
4.3.2.1.3.1.9	Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	293
4.3.2.1.3.1.10	Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT	297
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	301
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	301
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	301
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	302
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	302
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..	302
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	304
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	304
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	304
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	305
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	305
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	305
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	306
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	306
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	310
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	310
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	311
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	316
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	317
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	317
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	318
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	319
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	319
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	320
4.7	Referenzliste.....	321
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		325
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		333
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		338
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		341

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 355
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 390

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen ..	32
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen .	33
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte in NETU-08-18	43
Tabelle 4-4: Kombinationsendpunkte in NETU-08-18.....	45
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für den indirekten Vergleich	49
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-15: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen"	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-18: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Sensitivitätsanalysen.....	82
Tabelle 4-19: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse ..	84
Tabelle 4-20: Operationalisierung von "Kein Erbrechen"	86
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Erbrechen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-23: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation".....	89

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-26: Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse.....	91
Tabelle 4-27: Operationalisierung von "Keine bedeutende Übelkeit"	93
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine bedeutende Übelkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-30: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse.....	97
Tabelle 4-31: Operationalisierung von "Vollständiger Schutz"	99
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiger Schutz" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-34: Operationalisierung von "Keine Übelkeit"	103
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine Übelkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-37: Operationalisierung von "Vollständige Kontrolle"	109
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständige Kontrolle" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Vollständige Kontrolle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-40: Operationalisierung von "Maximale Intensität der Übelkeit"	113
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Maximale Intensität der Übelkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-42: Ergebnisse für "Maximale Intensität der Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-43: Operationalisierung von "Zeit bis zur ersten emetischen Episode"	116
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-46: Operationalisierung von "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation"	120

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-48: Ergebnisse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-49: Operationalisierung von "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung"	124
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-52: Operationalisierung von "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)"	128
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-55: Endpunkt "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" - Sensitivitätsanalyse	132
Tabelle 4-56: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"	135
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-58: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse, die in Zyklus 1 bei $\geq 5\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aufgeteilt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung	139
Tabelle 4-60: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse..	140
Tabelle 4-61: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"	143
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-64: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1, aufgeteilt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung	147
Tabelle 4-65: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse.....	148
Tabelle 4-66: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse"	150
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-68: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151

Tabelle 4-69: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse	152
Tabelle 4-70: Operationalisierung von "Todesfälle"	154
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-72: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-73: Endpunkt "Todesfälle" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse	155
Tabelle 4-74: Vollständiges Ansprechen - Subgruppenanalysen.....	159
Tabelle 4-75: Kein Erbrechen - Subgruppenanalysen.....	162
Tabelle 4-76: Kein Einsatz von Rescue-Medikation - Subgruppenanalysen.....	164
Tabelle 4-77: Keine bedeutende Übelkeit - Subgruppenanalysen	166
Tabelle 4-78: Vollständiger Schutz - Subgruppenanalysen	168
Tabelle 4-79: Keine Übelkeit - Subgruppenanalysen	170
Tabelle 4-80: Vollständige Kontrolle - Subgruppenanalysen	173
Tabelle 4-81: Maximale Intensität der Übelkeit - Subgruppenanalysen.....	176
Tabelle 4-82: Zeit bis zur ersten emetischen Episode - Subgruppenanalysen	178
Tabelle 4-83: Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation - Subgruppenanalysen ..	179
Tabelle 4-84: Zeit bis zum Scheitern der Behandlung - Subgruppenanalysen	180
Tabelle 4-85: Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) - Subgruppenanalysen.....	181
Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen	183
Tabelle 4-87: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen.....	186
Tabelle 4-88: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse - Subgruppenanalysen ..	188
Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich	196
Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich.....	197
Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel).....	199
Tabelle 4-92: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel).....	203
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – Indirekter Vergleich (Ondansetron- Schenkel).....	205
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel).....	205
Tabelle 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel).....	212

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	215
Tabelle 4-99: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen"	216
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" in RCT für indirekte Vergleiche.....	217
Tabelle 4-101: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-102: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus dem indirekten Vergleich..	220
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	224
Tabelle 4-104: Operationalisierung von "Kein Erbrechen"	225
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Erbrechen" in RCT für indirekte Vergleiche	225
Tabelle 4-106: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT für indirekte Vergleiche	227
Tabelle 4-107: Endpunkt "Kein Erbrechen" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse.....	230
Tabelle 4-108: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus dem indirekten Vergleich.....	231
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	236
Tabelle 4-110: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation".....	237
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" in RCT für indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-112: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT für indirekte Vergleiche	238
Tabelle 4-113: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus dem indirekten Vergleich	240
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	244
Tabelle 4-115: Operationalisierung von "Keine bedeutende Übelkeit"	245
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine bedeutende Übelkeit" in RCT für indirekte Vergleiche.....	246
Tabelle 4-117: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT für indirekte Vergleiche	247
Tabelle 4-118: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse	249
Tabelle 4-119: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus dem indirekten Vergleich	250
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	256

Tabelle 4-121: Operationalisierung von "Vollständiger Schutz"	257
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiger Schutz" in RCT für indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-123: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus RCT für indirekte Vergleiche....	258
Tabelle 4-124: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus dem indirekten Vergleich	260
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	264
Tabelle 4-126: Operationalisierung von "Keine Übelkeit"	265
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine Übelkeit" in RCT für indirekte Vergleiche	266
Tabelle 4-128: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus RCT für indirekte Vergleiche	267
Tabelle 4-129: Endpunkt "Keine Übelkeit" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse.....	270
Tabelle 4-130: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus dem indirekten Vergleich	271
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	276
Tabelle 4-132: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"	277
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche.....	278
Tabelle 4-134: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche	279
Tabelle 4-135: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus dem indirekten Vergleich ...	281
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	285
Tabelle 4-137: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"	286
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche	286
Tabelle 4-139: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche	288
Tabelle 4-140: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus dem indirekten Vergleich.....	290
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	293
Tabelle 4-142: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse".....	294
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche.....	294
Tabelle 4-144: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche.....	295

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	297
Tabelle 4-146: Operationalisierung von "Todesfälle"	298
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in RCT für indirekte Vergleiche	298
Tabelle 4-148: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT für indirekte Vergleiche.....	299
Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	302
Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	303
Tabelle 4-151: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	303
Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	305
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie.....	313
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	317
Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien	320
Tabelle 4-156 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	326
Tabelle 4-157 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EMBASE	327
Tabelle 4-158 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“	328
Tabelle 4-159 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in MEDLINE.....	329
Tabelle 4-160 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	330
Tabelle 4-161 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“	331
Tabelle 4-162 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	333
Tabelle 4-163 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EU-CTR .	333
Tabelle 4-164 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP.....	334
Tabelle 4-165 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund	334
Tabelle 4-166 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	335
Tabelle 4-167 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in EU-CTR	335

Tabelle 4-168 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP	335
Tabelle 4-169 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund	336
Tabelle 4-170 (Anhang): Direkter Vergleich - Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche)	338
Tabelle 4-171 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche)	339
Tabelle 4-172 (Anhang): Direkter Vergleich - Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)	342
Tabelle 4-173 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)	346
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NETU-08-18	356
Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALO-99-03	374
Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kaushal et al. 2010	385
Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NETU-08-18	391
Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALO-99-03	412
Tabelle 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kaushal 2010	426

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Vergleich von Likert-Skala und visueller 100 mm-Analogskala zur Bewertung der Übelkeit nach CINV	51
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten emetischen Episode	118
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation	122
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Scheitern der Behandlung	126
Abbildung 4-6: Nomenklatur des indirekten Vergleichs	194
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literatursuche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich (Ondansetron-Schenkel)	198
Abbildung 4-8: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	216
Abbildung 4-9: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" (Odds Ratio)	221
Abbildung 4-10: Endpunkt "Kein Erbrechen" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	224
Abbildung 4-11: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Kein Erbrechen" (Odds Ratio)	233
Abbildung 4-12: Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	236
Abbildung 4-13: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" (Odds Ratio)	241
Abbildung 4-14: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	244
Abbildung 4-15: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" (Odds Ratio)	253
Abbildung 4-16: Endpunkt "Vollständiger Schutz" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	256
Abbildung 4-17: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Vollständiger Schutz" (Odds Ratio)	261
Abbildung 4-18: Endpunkt "Keine Übelkeit" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	264
Abbildung 4-19: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Keine Übelkeit" (Odds Ratio)	273
Abbildung 4-20: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	276

Abbildung 4-21: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" (Odds Ratio).....	282
Abbildung 4-22: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation" (Odds Ratio).....	282
Abbildung 4-23: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	285
Abbildung 4-24: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" (Odds Ratio).....	291
Abbildung 4-25: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	293
Abbildung 4-26: Endpunkt "Todesfälle" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs	297
Abbildung 4-27 (Anhang): Patientenfluss in Studie NETU-08-18	373
Abbildung 4-28 (Anhang): Patientenfluss in Studie PALO-99-03	384
Abbildung 4-29 (Anhang): Patientenfluss in Studie Kaushal 2010	389

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(M)FAS	(Modified) full analysis set
(S)UE	(schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body mass index
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (chemotherapy induced nausea and vomiting)
CINV	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (chemotherapy induced nausea and vomiting)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (complete response)
CRF	Fallberichtsformular (case report form)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
FLIE	Functional Living Index-Emesis
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie
i.v.	intravenös
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System (interactive voice response system)
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MTC	Mixed Treatment Comparison

NEPA	Netupitant/Palonosetron
NIDL	Kein Einfluss im Alltag (No impact in daily life)
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PT	Bevorzugte Bezeichnung der MedDRA-Klassifizierung (preferred term)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
RTSM	Randomization and Trial Supply Management
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (standardized MedDRA query)
SOC	Systemorganklasse der MedDRA-Klassifizierung (system organ class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Oberer Grenzwert (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen, die im Zusammenhang mit dieser Chemotherapie auftreten (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Kombination aus dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron und Dexamethason.

Zu beachten ist hierbei, dass aktuelle Leitlinien unabhängig vom gewählten 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten die Anwendung von Dexamethason empfehlen, sodass davon auszugehen ist, dass eine leitliniengerechte Anwendung von NEPA ebenfalls eine Kombination mit Dexamethason einschließt.

Ergänzend zum Vergleich mit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auch Evidenz zum Vergleich mit Ondansetron, einem weiteren 5-HT₃-Rezeptorantagonisten als beispielhaftem Stellvertreter der Setrone der ersten Generation vorgelegt. Es handelt sich um einen einfachen, adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit Palonosetron als Brückenkomparator.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Direkter Vergleich mit Palonosetron und Dexamethason

Eingeschlossen wurden Studien im RCT-Design, sofern sie ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von NEPA durchgeführt wurden und sofern NEPA in Kombination mit Dexamethason in den jeweils zugelassenen Dosierungen angewendet wurde. Studien sollten weiterhin nur dann eingeschlossen werden, wenn Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA mit der Kombination aus Palonosetron und Dexamethason in den jeweils zugelassenen Dosierungen verglichen wurden. Eingeschlossene Studien mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation¹ zu der Studie vorlag oder die Publikation in einer anderen Sprache als deutsch oder englisch verfasst war.

¹ Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.

Indirekter Vergleich mit Ondansetron

Der Vergleich mit Ondansetron erfolgte auf Grundlage eines einfachen, adjustierten indirekten Vergleichs mit Palonosetron als Brückenkomparator.

Der Ein- und Ausschluss von Studien im direkten Vergleich von NEPA und Palonosetron (NEPA-Schenkel) erfolgt nach den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Regeln.

Im direkten Vergleich von Ondansetron und Palonosetron (Ondansetron-Schenkel) wurden Studien im RCT-Design eingeschlossen, die ganz oder teilweise in der oben aufgeführten Indikation von NEPA durchgeführt wurden, und in denen Ondansetron und Palonosetron in den jeweils zugelassenen Dosierungen angewendet wurden. Um ältere, aber dennoch grundsätzlich aussagekräftige Studien nicht ausschließen zu müssen, wurde auch die vor der Zulassungsbeschränkung 2012 gültige Dosierung von Ondansetron als zulassungskonform im Sinne der Einschlusskriterien des indirekten Vergleichs betrachtet. Ebenso war auch die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason nicht grundsätzliches Ausschlusskriterium, sofern in der gleichen Studie nicht ein Dexamethason-freies mit einem Dexamethason-beinhaltenen Regime verglichen wurden.

Eingeschlossene Studien mussten zudem mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

Ausgeschlossen wurden Studien, sofern sie die genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, keine Volltextpublikation² zu der Studie vorlag oder die Publikation in einer anderen Sprache als deutsch oder englisch verfasst war.

Datenquellen***Direkter Vergleich mit Palonosetron und Dexamethason***

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in Anwendungsgebiet A anhand der Phase-III-Studie NETU-08-18 bestimmt.

Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete und stratifizierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Netupitant in Kombination mit Palonosetron und Dexamethason in Vergleich zu oralem Palonosetron und Dexamethason bei Patienten mit moderat-emetogener Chemotherapie.

² Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.

Indirekter Vergleich mit Ondansetron

Ergänzend zum direkten Vergleich gegenüber Palonosetron wird Evidenz aus einem indirekten Vergleich mit Ondansetron vorgelegt, der jedoch ebenfalls auf Basis von RCTs durchgeführt wird. Es handelt sich um einen einfachen, adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher. Brückenkomparator im indirekten Vergleich ist Palonosetron.

Grundlage des indirekten Vergleichs sind im NEPA-Schenkel die Ergebnisse der Studie NETU-08-18, während im Ondansetron-Schenkel die Ergebnisse der Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 herangezogen werden.

Bei der Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete und stratifizierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Netupitant in Kombination mit Palonosetron und Dexamethason in Vergleich zu oralem Palonosetron und Dexamethason zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat-emetogener Chemotherapie.

Bei PALO-99-03 wiederum handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, balancierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design mit einem stratifizierten aktiven Komparator. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit der einmaligen intravenösen Anwendung von 0,25 mg Palonosetron und 0,75 mg Palonosetron gegenüber der intravenösen Anwendung von 32 mg Ondansetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie.

Die Studie von Kaushal et al. 2010 schließlich ist eine monozentrische, offene, randomisierte Studie im Crossover-Design mit Patienten, die am Department of Radiotherapy des Post Graduate Institute of Medical Sciences in Rohtak, Indien mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt wurden. Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Palonosetron+Dexamethason mit Ondansetron+Dexamethason.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für eingeschlossene Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgt getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den im Dossier vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Direkter Vergleich mit Palonosetron und Dexamethason

Bei der einzigen in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossenen Studie NETU-08-18 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Sie entspricht daher dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AMNutzenV. Darüber

hinaus weist die Studie sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 werden zu den in Abschnitt 4.2.5.2.1 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten detailliert dargestellt. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendices sowie weitere Analysen, die post-hoc für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter und Region dargestellt.

Indirekter Vergleich mit Ondansetron

Für den indirekten Vergleich wurden ausnahmslos RCTs eingeschlossen. Sie entsprechen daher dem höchsten Evidenzgrad der Evidenzklassifizierung nach §5 Nr. 6 der AMNutzenv. Darüber hinaus weisen NETU-08-18 und PALO-99-03 sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf. Für die Studie von Kaushal et al. 2010 muss insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und fehlender Informationen von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der Studie NETU-08-18 wurden bereits für den direkten Vergleich dargestellt; die Darstellung der Ergebnisse von PALO-99-03 und Kaushal 2010 erfolgte hiervon unabhängig für die in Abschnitt 4.2.5.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte. Als Datengrundlage für PALO-99-03 dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendices, aber auch die Publikationen von Gralla et al. 2003 und Aapro et al. 2005. Für die Studie von Kaushal et al. wird die entsprechende Publikation von 2010 als Datengrundlage herangezogen.

Sofern für einen Endpunkt Daten aus beiden im Ondansetron-Schenkel eingeschlossenen Studien vorlagen, wurden die Ergebnisse der Studien meta-analytisch zusammengefasst. Hierzu wurde das Meta-Analyse-Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird verwendet.

Der indirekte Vergleich wurde mit allen für den jeweiligen Endpunkt verfügbaren Informationen nach der Methode von Bucher durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund der Zulassung von NEPA, die sich über die Gesamtphase der CINV erstreckt, wird die Zusammenfassung auf die Ergebnisse dieser Phase beschränkt. Angaben in eckigen Klammern beschreiben jeweils das 95 % KI zum entsprechenden Effektschätzer.

Direkter Vergleich mit Palonosetron und Dexamethason

Gegenüber Palonosetron führt NEPA zu einer deutlichen Verminderung des Erbrechens und der Übelkeit nach moderater Chemotherapie, erkennbar an der Verbesserung der Ansprechraten für "Kein Erbrechen" (ARD: 7,7% [3,3%; 12,1%], $p < 0,001$) und "Keine bedeutende Übelkeit" (ARD: 5,5% [0,8%; 10,1%], $p = 0,020$). Ebenso war auch der Anteil der Patienten, die Rescue-Medikation benötigten, im NEPA-Arm bedeutend niedriger als im Palonosetron-Arm (ARD: 4,9% [0,9%; 8,9%], $p = 0,014$).

Konsistent zu den Ergebnissen der jeweiligen Einzelendpunkte zeigen auch die Ergebnisse der kombinierten Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 7,7% [3,0%; 12,3%], $p = 0,001$) und "Vollständiger Schutz" (ARD: 5,9% [0,9%; 10,9%], $p = 0,020$) eine Überlegenheit von NEPA gegenüber Palonosetron.

Der im Vergleich zu "Keine bedeutende Übelkeit" stringenter definierte Endpunkt "Keine Übelkeit" deutet ebenfalls auf eine Überlegenheit von NEPA hin (ARD: 3,1% [-2,0%; 8,2%]), der Unterschied war hier jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,238$). Ähnliches gilt auch für den kombinierten Endpunkt "Vollständige Kontrolle" (ARD: 4,3% [-0,8%; 9,4%], $p = 0,095$), der u. a. "Keine Übelkeit" als eine Komponente einschließt.

In Bezug auf die Lebensqualität (in NETU-08-18 mit dem FLIE-Fragebogen gemessen) berichteten deutlich mehr Patienten im NEPA-Arm, dass ihre täglichen Aktivitäten durch Erbrechen und Übelkeit nicht eingeschränkt seien als im Palonosetron-Arm (ARD: 6,3% [1,9%; 10,7%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl im Gesamt-Score ($p = 0,005$) als auch in den Domänen-Scores "Übelkeit" ($p = 0,015$) und "Erbrechen" ($p = 0,001$) statistisch signifikant.

NEPA wurde in NETU-08-18 ähnlich gut vertragen wie Palonosetron. Zwar berichteten im ersten Zyklus mehr Patienten unter NEPA als unter Palonosetron mindestens ein UE (ARD: 6,1% [1,5%; 10,6%]), jedoch handelt es sich hierbei um eine generelle Erhöhung der Inzidenz, die nicht spezifisch auf ein UE oder eine Gruppe von UE zurückzuführen ist. Alle UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Therapiearme auftraten, waren zudem eine Folge der Chemotherapie oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen.

Die unter NEPA erhöhte UE-Rate bestätigte sich zudem weder in der Betrachtung der UE mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation (ARD: 1,2% [-1,4%; 3,9%]) noch bei der Analyse der Multizyklus-Ergebnisse (ARD: 2,9%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der Studie NETU-08-18 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD: 0,3% [-1,1%; 1,7%] bzw. 0,7% [-0,2%; 1,7%]).

Während der gesamten Studiendauer traten zwei Todesfälle auf, jeweils ein Todesfall im ersten Zyklus und ein Todesfall in der Multizyklus-Extensionsphase. Beide Todesfälle traten unter Palonosetron auf.

Die Ergebnisse aus der Multizyklus-Extensionsphase waren bei allen Endpunkten, für die sie erhoben wurden, konsistent zu den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus.

Indirekter Vergleich mit Ondansetron

Für den indirekten Vergleich wurden insgesamt drei Studien herangezogen, eine Studie (NETU-08-18) im NEPA-Schenkel und zwei Studien (PALO-99-03 und Kaushal 2010) im Ondansetron-Schenkel. Je nach Verfügbarkeit wurden hierbei im Ondansetron-Schenkel entweder die Ergebnisse jeweils einer Studie oder der meta-analytisch zusammengefassten Gesamtergebnisse in den indirekten Vergleich eingeschlossen.

NEPA führt im indirekten Vergleich zu Ondansetron zu einer deutlichen und klinisch bedeutsamen Verminderung der Symptome der CINV nach MEC. Erkennbar ist dies an den signifikant höheren Ansprechraten in den Endpunkten "Kein Erbrechen" (ARD: 27,7 % [17,8 %; 37,5 %], $p < 0,001$) und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" (ARD: 13,5 % [4,1 %, 22,8 %], $p = 0,004$).

Gleichzeitig waren unter NEPA auch deutlich weniger Patienten von Übelkeit (ARD: 13,0 % [2,4 %; 23,5 %]), bzw. von bedeutender Übelkeit (ARD: 7,2 % [-0,9 %; 15,3 %]) betroffen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen im Endpunkt "Keine Übelkeit" war darüberhinaus aufgrund der präziseren Schätzung durch den Einschluss der Studie PALO-99-03 statistisch signifikant ($p = 0,017$). Für den Endpunkt „Keine bedeutende Übelkeit“ hingegen lagen im Ondansetron-Schenkel nur Daten aus der Studie Kaushal 2010 vor.

Konsistent zu den Ergebnissen der jeweiligen Einzelendpunkte zeigen auch die beiden kombinierten Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 26,7 % [15,9 %; 37,6 %], $p < 0,001$) und "Vollständiger Schutz" (ARD: 24,0 % [12,9 %; 35,1 %], $p < 0,001$) eine deutliche und statistisch signifikante Überlegenheit von NEPA im indirekten Vergleich zu Ondansetron.

Der indirekte Vergleich zeigt weiterhin, dass es sich bei NEPA um ein ähnlich sicheres und verträgliches Arzneimittel wie Ondansetron handelt. Wesentliche Unterschiede zwischen den Interventionen in Bezug auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (ARD: 2,9 % [-8,0 %; 13,7 %]), unerwünschten Ereignissen mit Beziehung zur Studienmedikation (ARD: 3,1 % [-4,6 %; 10,8 %]) oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ARD: 0,1 % [-3,4 %; 3,7 %]) waren nicht zu beobachten.

In den eingeschlossenen Studien traten nur sehr wenige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und nahezu keine Todesfälle auf. Diese beiden Endpunkte wurden daher nicht in den indirekten Vergleich von NEPA und Ondansetron miteinbezogen. Die vorliegenden Daten deuten jedoch auch nicht auf einen Unterschied zwischen den Therapien in Bezug auf Therapieabbrüche und Todesfälle hin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Grundlage des direkten Vergleichs gegenüber Palonosetron und Dexamethason sind die Ergebnisse der Studie NETU-08-18.

Morbidität

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Palonosetron und Dexamethason bisher nicht erreichten Verbesserung des therapie relevanten Nutzens i. S. v. § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV in der Prävention von CINV nach MEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung der schwerwiegenden Symptome Erbrechen und bedeutende Übelkeit (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen", "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation", "Keine bedeutende Übelkeit" und "Vollständiger Schutz") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Keine Übelkeit" und "Vollständiger Schutz", bei denen das Ansprechkriterium der Übelkeit wesentlich stringenter definiert wurde, zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant ist. Gleiches gilt auch für die Auswertung der maximalen Intensität der Übelkeit während des ersten Zyklus der Chemotherapie.

Die Auswertungen der Zeit bis zur ersten emetischen Episode, bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation und bis zum Scheitern der Behandlung waren konsistent zu den Ergebnissen der bereits genannten Auswertungen und bestätigen die Vermeidung schwerwiegender Symptome und die spürbare Linderung der Erkrankung, die durch NEPA erreicht wird.

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der festgestellten spürbaren Linderung der Erkrankung der Vermeidung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von NEPA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie NETU-08-18 mit Hilfe des FLIE-Fragebogens untersucht. Dieser Fragebogen erhebt die Auswirkungen, die Übelkeit und Erbrechen im Laufe der Chemotherapie auf die täglichen Aktivitäten der Patienten haben. Im NEPA-Arm berichteten deutlich mehr Patienten, dass Übelkeit und Erbrechen keinen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten hatte als im Palonosetron-Arm.

NEPA führt demnach zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität, d. h. gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu einem **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Nebenwirkungen

NEPA erweist sich als vergleichbar gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron in Bezug auf SUE und Therapieabbrüche wegen UE. Zwar ist die Gesamtrate der UE im Vergleich zu Palonosetron leicht erhöht, jedoch handelt es sich hierbei um eine generelle Erhöhung, die nicht auf ein besonderes UE oder eine besondere UE-Gruppe zurückzuführen ist.

Bei den unter NEPA häufig aufgetretenen UE handelt es sich zudem überwiegend um Störungen, die meist als Folge der zytotoxischen Chemotherapie auftreten oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen sind.

Ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** von NEPA in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher **nicht belegt**.

Mortalität

In der Studie NETU-08-18 trat im ersten Chemotherapiezyklus lediglich ein Todesfall in der Palonosetron-Gruppe auf. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie sind daher nicht möglich, ein **Zusatznutzen/größerer Schaden** ist folglich **nicht belegt**.

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die vorgelegte Studie NETU-08-18 somit eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Aus der vorgelegten Studie lässt sich somit ein **Hinweis** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität auf. In den Endpunkten Nebenwirkungen und Mortalität sind ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden nicht belegt.

Aus der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien und unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergibt sich folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie.

Um eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA im Vergleich zu den Setronen der ersten Generation zu ermöglichen, wurde ergänzend zum direkten Vergleich von NEPA und Palonosetron ein indirekter Vergleich gegenüber Ondansetron durchgeführt. Dieser indirekte Vergleich zeigt, dass NEPA Ondansetron bei gleichzeitig ausgeglichenem Sicherheitsprofil in der Wirksamkeit, d.h. insbesondere in Bezug auf die Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen, deutlich überlegen ist. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs

wurden jedoch nicht zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A herangezogen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens der Wirkstoffkombination NEPA bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen, die im Zusammenhang mit dieser Chemotherapie auftreten (*chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV*).

Patientenpopulation, Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie werden im Folgenden näher erläutert, ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und die vorgelegten Studientypen.

Patientenpopulation

Die Fachinformation von Akynzeo[®] [1] definiert das Anwendungsgebiet von NEPA folgendermaßen:

- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) aufgrund einer Krebserkrankung (Anwendungsgebiet A)
- Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) auf Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung (Anwendungsgebiet B)

Gemäß der Fachinformation soll Netupitant zudem nur bei erwachsenen Patienten angewandt werden.

Für Anwendungsgebiet A, das Thema dieses Moduls 4A ist, lässt sich daraus folgende Zielpopulation ableiten:

"Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden"

Intervention

NEPA wird laut Fachinformation einmal etwa eine Stunde an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie in einer Dosierung von 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral verabreicht [1].

Da aktuelle Leitlinien [2-4] unabhängig vom gewählten 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten die Anwendung von Dexamethason empfehlen, ist davon auszugehen, dass die leitliniengerechte Anwendung von NEPA ebenfalls eine Kombination mit Dexamethason einschließt.

Da die Anwendung von Netupitant zu einer Erhöhung der Konzentration von Dexamethason führt, sollte laut Fachinformation von Akynzeo® die Dosierung von Dexamethason bei gleichzeitiger Behandlung mit NEPA reduziert werden [1]. Für Patienten mit MEC schreibt die Fachinformation die einmalige orale Anwendung von 12 mg Dexamethason an Tag 1 der Chemotherapie vor.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet A ist die Zweifachkombination aus Palonosetron und Dexamethason.

Palonosetron ist als oral einzunehmende Weichkapsel und als Lösung zur intravenösen (i. v.) Injektion für die Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie zugelassen. Sowohl orales Palonosetron als auch i. v. Palonosetron werden laut Fachinformation von Aloxi® [5, 6] einmalig an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie verabreicht. Die jeweils angewendete Dosierung ist 0,5 mg für orales Palonosetron und 0,25 mg für i. v. Palonosetron.

Dexamethason wiederum wird laut Fachinformation von Dexamethason [7] einmalig an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie in einer Dosierung von 10-20 mg verabreicht. Anschließend wird

die Behandlung erforderlichenfalls bis zu drei Tage mit einer Dosierung von 4-8 mg zwei- bis dreimal täglich fortgesetzt. Die Anwendung erfolgt jeweils oral.

Patientenrelevante Endpunkte

Im Beratungsgespräch zu NEPA am 02.09.2013 hatte der G-BA folgende Endpunkte genannt, die er insbesondere als patientenrelevant im Anwendungsgebiet betrachtet [8]:

- Morbidität:
 - Erbrechen
 - Übelkeit
- Lebensqualität
- Nebenwirkungen:
 - Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organ-systemen und Schweregrad
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Darüber hinaus werden in dieser Nutzenbewertung Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität dargestellt.

Die genaue Operationalisierung der einzelnen Endpunkte in den vorgelegten Studien ist in Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

Studientypen

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von NEPA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt anhand direkt vergleichender Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*, RCT).

Indirekter Vergleich

Ergänzend zum Vergleich mit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als zusätzliche Evidenz ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9] vorgelegt, in dem NEPA mit Ondansetron, einem beispielhaften Vertreter der Setrone der ersten Generation, verglichen wird (vgl. auch Abschnitt 4.5.1). Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich dient Palonosetron, sodass der indirekte Vergleich unmittelbar auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs von NEPA und Palonosetron aufsetzen kann. Zielsetzung des adjustierten indirekten Vergleichs ist es, eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA im Vergleich zu den Setronen der ersten Generation zu ermöglichen. Der indirekte Vergleich gegenüber Ondansetron wird jedoch nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA in Anwendungsgebiet A herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Sofern nicht andersweitig angegeben, gelten die Kriterien zu Ein- bzw. Ausschluss von Studien für den direkten und indirekten Vergleich gleichermaßen.

Population

Die Population der eingeschlossenen Studien musste der in Abschnitt 4.2.1 definierten Zielpopulation der Nutzenbewertung entsprechen. In der Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet A wurden daher nur Studien eingeschlossen, die mindestens folgende Studienpopulation untersuchten:

"Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden"

Intervention/Vergleichstherapie

Direkter Vergleich

Eingeschlossen wurden Studien nur dann, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von NEPA, Palonosetron und Dexamethason den Angaben in den Fachinformationen von Akynzeo[®] [1], Aloxi[®] [5, 6] bzw. DEXA-CT [7] entsprachen (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich wurden zusätzlich zu den Studien aus dem direkten Vergleich auch solche Studien eingeschlossen, in denen Palonosetron und Ondansetron miteinander verglichen wurden. Behandlungsmodus und Dosierung sollten hierbei den Angaben in den Fachinformationen von Aloxi[®] [5, 6] bzw. Zofran[®] [10] entsprechen. Zu beachten ist hierzu jedoch, dass die Beobachtung von QT-Intervallverlängerungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Ondansetron 2012 zur Einschränkung der Dosierung desselben geführt hat [11]. Konkret wurde für MEC-Patienten die maximal zulässige Dosierung von Ondansetron i. v. von einmalig 32 mg vor Beginn der Chemotherapie auf insgesamt 24 mg (verteilt auf eine

Anwendung von 8 mg vor Beginn der Chemotherapie und zwei anschließende Anwendungen von 8 mg im Abstand von 4 Stunden) beschränkt.

Um eine möglichst vollständige Evidenz für den indirekten Vergleich sicherzustellen, wurden daher auch Studien, in denen Ondansetron entsprechend der ursprünglichen Dosierempfehlungen eingesetzt wurde, für den indirekten Vergleich nicht ausgeschlossen. Voraussetzung war jedoch, dass aufgrund des Behandlungsmodus und der Dosierung nicht von einer Überschätzung des Behandlungseffekts zu Gunsten von Palonosetron und damit auch zu Gunsten von NEPA auszugehen ist (vgl. auch Abschnitt 4.5.1).

Die Anwendung von Dexamethason war im Gegensatz zum direkten Vergleich kein Einschlusskriterium für den Einschluss von Studien in den adjustierten indirekten Vergleich. Die Anwendung von Dexamethason ist formal gesehen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gleichzeitig handelt es sich hierbei jedoch um eine Basistherapie, die grundsätzlich Anwendung bei der Behandlung von Patienten zur Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie findet [2-4].

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, wird die Dexamethason-Exposition durch die gleichzeitige Anwendung mit NK1-Rezeptorantagonisten leicht erhöht. Dies wurde jedoch im Studienprogramm von NEPA bereits entsprechend berücksichtigt. Zur kombinierten Anwendung von Dexamethason und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten wiederum existieren derzeit keine Erkenntnisse, die dafür sprechen, dass sich die Wirkstoffe in ihrer Wirksamkeit gegenseitig beeinflussen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt der beiden Wirkstoffklassen auszugehen. Um einen möglichst vollständigen Vergleich des Therapieeffekts von Palonosetron mit Ondansetron zu erreichen, wurden für den indirekten Vergleich daher auch Studien eingeschlossen, in denen Dexamethason nicht angewendet wurde. Voraussetzung hierzu war, dass in den fraglichen Studien nicht Dexamethason-freie mit Dexamethason-beinhaltenden Therapieregimen verglichen wurden. Vielmehr musste Dexamethason in beiden Armen gleichermaßen angewendet oder nicht angewendet werden (vgl. auch Abschnitt 4.5.1).

Studiendesign

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [12]. Das vorliegende Dossier verwendet ausschließlich Daten aus methodisch adäquaten und der jeweiligen Fragestellung angemessenen RCTs. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen mit hoher Ergebnissicherheit.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Nutzenbewertung von NEPA erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte. Um in den Studienpool zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA eingeschlossen werden zu können, musste eine RCT mindestens einen in der Indikation von NEPA als patientenrelevant anzusehenden Endpunkt untersucht haben. Hierzu gehören insbesondere die in Abschnitt 4.2.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

Sonstige Ausschlusskriterien

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte, Vollpublikationen sowie – soweit möglich – in Studienregistereinträgen veröffentlichte Ergebnisse berücksichtigt. Konferenzbeiträge wurden nicht berücksichtigt. Publikationen, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorlagen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Aus den beschriebenen Kriterien ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Einschlusskriterium
E1	Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden
E2	<p><u>Direkter Vergleich</u></p> <p>Prüfintervention:</p> <p>NEPA; orale Anwendung von 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1</p> <p><i>in Kombination mit</i></p> <p>Dexamethason; orale Anwendung von 12 mg Dexamethason einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1¹</p> <p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>Prüfintervention:</p> <p>Ondansetron, orale Anwendung von 8 mg Ondansetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden über maximal 5 Tage</p> <p><i>oder</i></p> <p>Ondansetron, intravenöse Anwendung von 8 mg Ondansetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, ggf. gefolgt von 2 zusätzlichen Dosen von je 8 mg in Abstand von je 4 Stunden oder einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden.</p> <p><i>oder</i></p> <p>Ondansetron, intravenöse Anwendung von 32 mg Ondansetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 (entspricht Dosierung und Behandlungsmodus vor Einschränkung der Zulassung)</p> <p><i>ggf. in Kombination mit</i></p> <p>Dexamethason; orale Anwendung von 10-20 mg Dexamethason einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, erforderlichenfalls gefolgt von zwei- bis dreimal täglicher Anwendung von 4-8 mg Dexamethason für bis zu drei Tage.²</p>
E3	<p>Vergleichsintervention:</p> <p>Palonosetron; orale Anwendung von 0,5 mg Palonosetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1</p> <p><i>oder</i></p> <p>Palonosetron, intravenöse Anwendung von 0,25 mg Palonosetron einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1</p> <p><i>in Kombination mit</i></p> <p>Dexamethason; orale Anwendung von 10-20 mg Dexamethason einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, erforderlichenfalls gefolgt von zwei- bis dreimal täglicher Anwendung von 4-8 mg Dexamethason für bis zu drei Tage.¹</p>
E4	Studien im RCT-Design
E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
	<p>¹⁾ Da die Anwendung von Netupitant zu einer Erhöhung der Konzentration von Dexamethason führt, sollte laut Fachinformation von Akynzeo® die Dosierung von Dexamethason bei gleichzeitiger Behandlung mit NEPA reduziert werden [1].</p> <p>²⁾ Für den indirekten Vergleich nur Ausschlusskriterium, wenn Kriterium nur in einem der beiden Arme verletzt war.</p>

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen

Kurzbezeichnung	Ausschlusskriterium
A1	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Prüfintervention nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichsintervention nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Keine Studie im RCT-Design (E4 nicht erfüllt)
A5	Kein patientenrelevanter Endpunkt wird berichtet (E5 nicht erfüllt)
A6	Keine Volltextpublikation ¹ verfügbar
A7	Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch
¹) Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.	

Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen. Die Einschlusskriterien gelten als erfüllt, wenn in der zu bewertenden Studie mindestens 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllen [12].

Aber auch Studien, bei denen weniger als 80 % der Patienten die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die betreffenden Patienten in Form einer Subgruppenanalyse ausgewertet werden konnten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte die Suche über die Oberfläche von Ovid, für die Cochrane-Datenbank wurde die Cochrane-eigene Suchoberfläche verwendet.

Direkter Vergleich

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe sind in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde am 12.06.2014 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 18.06.2015 statt.

Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst.

Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext und Begriffen der Medical Subject Headings (MeSH) bzw. verwandter Konzepte in anderen Datenbanken.

Da aufgrund der erst kürzlich erlangten Zulassung von NEPA nur mit einer geringen Anzahl an Studien mit diesem Wirkstoff zu rechnen war und um die Sensitivität der Recherche nicht unnötig einzuschränken, wurde die Suchstrategie in einem mehrstufigen Verfahren verfeinert. Erster Schritt war die Suche mit Suchbegriffen für die Intervention in Verbindung mit einem RCT-Filter. Nur wenn bei diesem Schritt eine größere Anzahl möglicher Studien identifiziert worden wäre, wäre die Suchstrategie in den nächsten Schritten mit Suchbegriffen für die Vergleichstherapie und für die Indikation verfeinert worden. Dies war jedoch nicht der Fall.

Aufgrund der allgemein niedrigen Trefferzahlen wurden *a priori* keine weiteren Einschränkungen in der Suchstrategie, wie z. B. die Beschränkung auf Humanstudien, vorgenommen.

Die Suche ergab 46 Treffer (nach Entfernung von Dubletten). Von diesen Treffern war ein Treffer relevant. Die entsprechende Publikation beschreibt die Studie NETU-08-18.

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder RIEMSER anderweitig bekannt waren. Diese Auswertung ergab jedoch keine zusätzlichen Studien, die nicht durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich wurden RCTs recherchiert, die NEPA bzw. Ondansetron mit dem Brückenkomparator Palonosetron vergleichen (ggf. in Kombination mit Dexamethason als Basistherapie).

Die Suche nach Vergleichsstudien von NEPA und Palonosetron entspricht hierbei der bereits beschriebenen Recherche für den direkten Vergleich. Es wurde keine separate Recherche durchgeführt.

Die verwendeten Suchstrategien und Suchbegriffe für die Suche nach Studien, die Ondansetron mit Palonosetron vergleichen, sind ebenfalls in Anhang 4-A getrennt für jede Datenbank detailliert beschrieben. Die Suche wurde am 01.10.2014 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 18.06.2015 statt.

Um auch für diese Recherche die Sensitivität nicht unnötig einzuschränken, wurde die Suchstrategie ebenfalls in einem mehrstufigen Verfahren verfeinert. Erster Schritt war erneut die Suche mit Suchbegriffen für die Intervention in Verbindung mit einem RCT-Filter, die in diesem Fall jedoch durch Suchbegriffe für die Vergleichstherapie ergänzt wurde. Da die Anzahl der gefundenen Studien nach Durchführung dieser beiden Schritte bereits in einem

handhabbaren Maßstab lag, wurde auf eine Ergänzung der Suchstrategie durch Suchbegriffe für die Indikation verzichtet.

Die Suche ergab insgesamt 151 Treffer (nach Entfernung von Dubletten). Von diesen Treffern waren 3 Treffer relevant, zwei Treffer hiervon beschreiben Ergebnisse der gleichen Studie (PALO-99-03). Der dritte Treffer beschreibt eine zweite, unabhängige Studie (Kaushal et al. 2010).

Zusätzlich zur bibliografischen Literaturrecherche wurde auch Sekundärliteratur in Form von Meta-Analysen, systematischen Reviews oder ähnlichen Publikationstypen ausgewertet, die entweder durch die Literaturrecherche identifiziert wurden oder RIEMSER anderweitig bekannt waren. Diese Auswertung ergab eine Studie, an deren Relevanz erhebliche Zweifel bestehen, aber bei der anhand der vorliegenden Informationen nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, dass die Studie relevant sein könnte. Trotz zahlreicher Anstrengungen war ein Volltext jedoch nicht zu erhalten war, so dass die Studie letztlich ausgeschlossen wurde (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.1.4).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Direkter Vergleich

Zusätzlich zur systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Registern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche war die Identifikation aller klinischen Studien mit NEPA, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden können. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchgeführt.

Die Suche wurde am 12.06.2014 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen. Eine Aktualisierungssuche fand am 19.06.2015 statt.

Suchstrategien wurden für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Als Suchbegriffe wurden insbesondere verschiedene Abwandlungen der Prüfintervention NEPA verwendet. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Die Suche ergab einen relevanten Treffer (NETU-08-18).

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich wurde ebenfalls eine systematische Recherche in Studienregistern durchgeführt. Ziel dieser Recherche war die Identifikation aller Studien, in denen NEPA bzw. Ondansetron mit dem Brückenkomparator Palonosetron verglichen wurden. Die Suche in den Registern galt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien und wurde in den bereits oben aufgeführten Studienregistern durchgeführt. Die Suche nach RCTs, die NEPA mit Palonosetron verglichen, entspricht der Studienregistersuche für den direkten Vergleich.

Die Suche nach Studien im Vergleich von Ondansetron und Palonosetron wurde am 07.10.2014 durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen. Eine Aktualisierungssuche fand am 19.06.2015 statt.

Suchstrategien wurden auch für diese Suche für alle Register und sämtliche Rechercheziele separat entwickelt. Als Suchbegriffe wurden insbesondere Suchbegriffe für die Interventionen Ondansetron und Palonosetron verwendet. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt. Anhang 4-B gibt einen Überblick über die verwendeten Suchstrategien sowie die Anzahl der Suchergebnisse.

Die Suche ergab keinen relevanten Treffer.³

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den in medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Studien fand nach der Entfernung von Dubletten anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) in zwei Schritten statt und wurde von zwei voneinander unabhängigen Personen vollzogen. Dazu wurde im ersten Schritt ein Titel-/Abstract-Screening und im zweiten Schritt ein Volltext-Screening durchgeführt. Die Ausschlussgründe im Volltextscreening wurden dokumentiert. Abweichende Beurteilungen wurden im abschließenden Konsensverfahren durch beide Personen geklärt und entsprechend dokumentiert.

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*)

³ Die bereits in der bibliografischen Recherche identifizierten Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 sind in keinem der durchsuchten Register eingetragen.

- 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 Validität der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der einzigen eingeschlossenen Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt mit Hilfe des Bewertungsbogens aus Anhang 4-F dokumentiert.

Die auf Studienebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Erstellung einer Randomisierungsreihenfolge, Geheimhaltung der Gruppenzuweisung, Verblindung von Patient und Prüfarzt, Vergleichbarkeit der Eigenschaften der Studienarme bei Studienbeginn,

ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und Berücksichtigung von weiteren für die Prognose relevanten Faktoren. Die auf Endpunktebene berücksichtigten Faktoren waren insbesondere: Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und andere Faktoren, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Das Verzerrungspotential wurde entweder als niedrig oder als hoch eingestuft. Wenn eine Verzerrung der relevanten Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, wurde dies als niedriges Verzerrungspotential angesehen. Wenn von der Verzerrungsquelle eine relevante Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten war, wurde dies als hohes Verzerrungspotential angesehen. Dieser Fall musste auch angenommen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotentials vorlagen (z. B. bei der ausschließlichen Verfügbarkeit von Publikationen). Lagen hingegen zusätzlich Unterlagen – z. B. Informationen von Zulassungsbehörden – vor, wurden diese in die Bewertung des Verzerrungspotentials einbezogen.

Die Verzerrungspotentialbewertung wurde zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verwendet und führte nicht zum Ausschluss von Daten.

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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ 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.

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁶ 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgte den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien, somit entspricht die Beurteilung und Darstellung des Designs und der Methodik der Studien den Vorgaben. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien werden nicht zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von NEPA im Anwendungsgebiet A herangezogen.

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.

4.2.5.2.1 Direkter Vergleich

Patientencharakteristika

Für die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie NETU-08-18 werden die untenstehenden demographischen Angaben und Basiswert-Charakteristika dargestellt. Die Darstellung erfolgt jeweils für die Gesamtstudienpopulation.

Demographische Angaben

- Geschlecht
- Ethnie
- Alter
- Gewicht

- Größe
- Body Mass Index (BMI)

Basiswertcharakteristika

- Alkoholkonsum
- Tabakkonsum
- Raucher: Anzahl Zigaretten/Zigarren pro Tag
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status
- Primäre Krebsdiagnose

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende Tabelle 4-3 zeigt die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie NETU-08-18 erhoben wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen und Mortalität. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte in NETU-08-18

Endpunktkategorie	Endpunkt
Morbidity	Vollständiges Ansprechen ¹
	Kein Erbrechen
	Kein Einsatz von Rescue-Medikation
	Keine bedeutende Übelkeit
	Keine Übelkeit
	Vollständiger Schutz ¹
	Vollständige Kontrolle ¹
	Maximale Intensität der Übelkeit
	Zeit bis zur ersten emetischen Episode
	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation
	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ¹
Lebensqualität	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
Mortalität	Todesfälle
¹) Kombinationsendpunkt	

Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind als die beiden Hauptsymptome der CINV direkt durch den Patienten wahrnehmbar. Unkontrolliert können sie erhebliche gesundheitsschädliche Veränderungen wie z. B. die Dehydratation des Patienten aber auch Verschiebungen des Elektrolyt- oder Säure-Base-Haushalts zur Folge haben [13]. In besonders schweren Fällen kann es daraufhin zur Beeinträchtigung von Herz, Nieren und Lunge und damit letztlich zu ventrikulären Arrhythmien kommen. Darüber hinaus können Spasmen und Krämpfe der Muskulatur sowie Muskelzucken auftreten. Zu den neurologischen Komplikationen zählen neben Parästhesien und Unruhe auch Müdigkeit, Benommenheit, Antriebslosigkeit und Verwirrung [13]. Die Mangelernährung, die als Folge der gastrointestinalen Läsionen und des starken Chemotherapie-induzierten Erbrechens auftreten kann, reduziert zudem die Lebenserwartung des Patienten.

Übelkeit und Erbrechen führen jedoch nicht ausschließlich nur zu einer körperlichen Symptomatik, sondern haben auch wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ("Wahrnehmung und Wirklichkeit der CINV") dieses Nutzendossiers beschrieben einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Abgesehen davon kann das Auftreten von Übelkeit und

Erbrechen zudem zum Abbruch bzw. zur zukünftigen Ablehnung potentiell kurativer Therapien samt der damit verbundenen gesundheitlichen Einschränkungen und finanziellen Belastung der Folgebehandlung führen.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte Erbrechen und Übelkeit wurde entsprechend auch vom G-BA im Beratungsgespräch zu NEPA am 02.09.2014 bestätigt [8].

Innerhalb der vorgelegten Studie NETU-08-18 wurde die Übelkeit als von den Patienten wahrgenommene Intensität anhand einer visuellen 100 mm-Analogskala (VAS) erfasst, wobei 0 mm keiner Übelkeit und 100 mm Übelkeit "so schlimm wie möglich" entsprach. Auf Basis der VAS-Ergebnisse wurde der Anteil der Patienten ohne und ohne bedeutende Übelkeit bestimmt, definiert als Anteil der Patienten, deren maximaler Wert der Intensität niedriger war als 5 mm bzw. 25 mm (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5). Zudem wurde die maximale Intensität der Übelkeit in der jeweiligen Studienphase bestimmt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Der Endpunkt Erbrechen wurde innerhalb der Studie NETU-08-18 als Anteil der Patienten ohne Erbrechen, d. h. ohne emetische Episode, erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Als emetische Episode wurde hierbei jedes zusammenhängende Ereignis von Erbrechen oder Würgen bezeichnet, wobei Ereignisse, die mehr als eine Minute voneinander entfernt auftraten, als separate emetische Episoden gewertet wurden. Zusätzlich wurde in einer Ereigniszeitanalyse auch die Zeit bis zur ersten emetischen Episode ausgewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9)

Einsatz von Rescue-Medikation

Der Einsatz von Rescue-Medikation war in der zugrundeliegenden Studie NETU-08-18 definiert als jeglicher Einsatz von Medikamenten zur Behandlung bestehender, refraktärer oder persistierender Übelkeit und/oder zur Behandlung von bestehendem, refraktärem oder persistierendem Erbrechen. Der Einsatz antiemetischer Notfallmedikation war nur bei akutem Bedarf erlaubt und durfte nicht zur Prävention oder zur Verstärkung des antiemetischen Effekts der Studienmedikation eingesetzt werden.

In dieser Definition ermöglicht der Endpunkt Einsatz von Rescue-Medikation eine direkte Aussage zu den patientenrelevanten Ereignissen Erbrechen und Übelkeit, da Rescue-Medikamente laut Studienprotokoll nur dann eingesetzt werden sollten, wenn mindestens eines der beiden Ereignisse in signifikantem Ausmaß aufgetreten war. Die Anwendung war nicht erlaubt zur Prävention oder zur Verstärkung der erwarteten antiemetischen Wirkung der Studienmedikation. Die potentielle Verzerrung der Ergebnisse zugunsten eines Therapiearms, die durch eine möglicherweise subjektive Entscheidung des Prüfarztes zum Einsatz der Rescue-Medikation entstehen könnte, wird hierbei in NETU-08-18 effektiv durch das doppelblinde, randomisierte Studiendesign verhindert.

Der Endpunkt Einsatz von Rescue-Medikation wurde in NETU-08-18 als Anteil der Patienten ohne Einsatz antiemetischer Notfallmedikation in der jeweiligen Studienphase erhoben (siehe

Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Zusätzlich wurde in einer Ereigniszeitanalyse auch die Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation untersucht (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

Kombinationsendpunkte (Vollständiges Ansprechen, Vollständiger Schutz, Vollständige Kontrolle, Zeit bis zum Scheitern der Behandlung)

Bei den Endpunkten Vollständiges Ansprechen, Vollständiger Schutz, Vollständige Kontrolle und Zeit bis zum Scheitern der Behandlung handelt es sich um kombinierte Endpunkte. Die folgende Tabelle 4-4 zeigt die jeweiligen Einzelereignisse, die in den Kombinationsendpunkten zusammengefasst analysiert wurden.

Tabelle 4-4: Kombinationsendpunkte in NETU-08-18

Kombinationsendpunkt	Einzelereignisse
Vollständiges Ansprechen	Kein Erbrechen
	Kein Einsatz von Rescue-Medikation
Vollständiger Schutz	Kein Erbrechen
	Kein Einsatz von Rescue-Medikation
	Keine bedeutende Übelkeit (VAS <25 mm)
Vollständige Kontrolle	Kein Erbrechen
	Kein Einsatz von Rescue-Medikation
	Keine Übelkeit (VAS <5 mm)
Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ¹	Zeit bis zum ersten Erbrechen
	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation
¹) Entscheidend für die Zeit bis zum Scheitern der Behandlung war das Ereignis, das zuerst eintrat.	

Die Voraussetzungen, die das IQWiG in seinem Methodenpapier zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten in der Nutzenbewertung nennt, sind ausnahmslos für alle kombinierten Endpunkte in Tabelle 4-4 erfüllt. Insbesondere sind die jeweils kombinierten Ereignisse von ähnlicher Schwere und werden auch als Einzelereignisse isoliert berichtet.

Wie im Vergleich der Einzelereignisse zu sehen ist (Abschnitte 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3, 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5, sowie 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.1.10), sind die Effekte in den jeweils kombinierten Endpunkten gleichgerichtet. Das Ergebnis der kombinierten Endpunkte wird zudem gleichermaßen durch alle Einzelereignisse getrieben. Lediglich im Endpunkt Vollständige Kontrolle ist die Bedeutung der Komponente Übelkeit etwas höher als im vergleichbaren Endpunkt Vollständiger Schutz, was jedoch auf das stringenteres Anspreekriterium der Übelkeit zurückzuführen ist (VAS <5 mm im Vergleich zu VAS <25 mm).

In NETU-08-18 werden die Endpunkte Vollständiges Ansprechen, Vollständiger Schutz und Vollständige Kontrolle als Anteil der Patienten dargestellt, bei denen keines der jeweils

kombinierten Einzelereignisse auftrat, bei Vollständigem Ansprechen also beispielsweise kein Erbrechen und kein Einsatz von Rescue-Medikation (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.7). In der Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Scheitern der Behandlung wurde die Zeit bis zum ersten Erbrechen oder ersten Einsatz von Rescue-Medikation analysiert, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Lebensqualität

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Bei der Lebensqualität handelt es sich somit um einen patientenrelevanten Endpunkt. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu NEPA bestätigt [8].

Die Lebensqualität wurde in NETU-08-18 anhand des Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogens bestimmt. Beim FLIE-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen, der in Selbstbeurteilung von den Patienten ausgefüllt wird und den Einfluss der CINV auf die täglichen Aktivitäten misst [14, 15].

Der Fragebogen besteht aus 2 Domänen (Übelkeit und Erbrechen), die sich jeweils aus 9 verschiedenen Items zusammensetzen. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 100 mm-VAS, die zusätzlich durch abgesetzte Markierungen in eine 7-Punkte-Skala unterteilt ist. Als Ankerpunkte dienen die Aussagen "keiner/keinesfalls" und "erheblich", die in manchen Items jedoch in umgekehrter Ausrichtung aufgebracht sind. Die einzelnen Items einer Domäne werden gleich gewichtet und nur ggf. umgekehrt (bei Items mit umgekehrten Ankerpunkten), um einen Summen-Score der Domäne zu bilden. Die beiden Domänen-Scores werden dann zu einem Gesamt-FLIE-Score addiert. Höhere Scores im Gesamt-Score bezeichnen einen geringeren Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf den Alltag.

Üblicherweise wird ein Gesamt-Score von ≥ 108 Punkten bzw. ein Domänen-Score ≥ 54 Punkte (entsprechend einem Durchschnitt von 6 von 7 Punkten in den einzelnen Items) als Nachweis gesehen, dass Übelkeit und Erbrechen kaum bzw. keinen Einfluss auf die täglichen Aktivitäten des Patienten haben [16, 17]. Ein entsprechender Score wird daher auch als "Kein Einfluss im Alltag" ("*no impact in daily life*", NIDL) kategorisiert.

In NETU-08-18 wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität gemessen mit dem FLIE-Fragebogen als Anteil der Patienten mit NIDL in den einzelnen Domänen Übelkeit und Erbrechen sowie im FLIE-Gesamt-Score dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.12).

Nebenwirkungen

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von größter Bedeutung für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels. Daher werden in diesem Nutzendossier alle unerwünschten Ereignisse angegeben. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Sinne dieses Nutzendossiers waren wie in der üblichen Definition Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu

Einweisung oder verlängertem Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder Geburtsfehler bzw. angeborene Anomalie sind. Zusätzlich wurden Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit der Studienmedikation angegeben.

Dargestellt werden Nebenwirkungen in diesem Nutzendossier als der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis oder unerwünschtem Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (Abschnitte 4.3.1.3.1.13, 4.3.1.3.1.14, 4.3.1.3.1.15). Um eine doppelte Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, wurden, wie im Beratungsgespräch vorgeschlagen, die entsprechenden bevorzugten Bezeichnungen Übelkeit (*nausea*) und Erbrechen (*vomiting*) nicht in die Auswertung der unerwünschten Ereignisse miteinbezogen [8].

Zudem erfolgte eine detaillierte Darstellung der unerwünschten Ereignisse und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse.

Eine Aufteilung der unerwünschten Ereignisse nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Graden [18], wie vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert [8], war leider nicht möglich, da die Klassifizierung nach CTCAE-Graden präspezifiziert sein muss und nicht post-hoc durchgeführt werden kann. Stattdessen wurde die Intensität unerwünschter Ereignisse in der vorgelegten Studie NETU-08-18 durch den Prüfarzt innerhalb der Kategorien mild, moderat und schwer bewertet.

Bei der Unterteilung der Intensität unerwünschter Ereignisse in die Kategorien mild, moderat und schwer handelt es sich um ein Standardvorgehen bei der Durchführung klinischer Studien [19, 20], das zudem nicht im Konflikt zur Einteilung nach CTCAE [18] steht, sondern vielmehr eine wesentliche Überdeckung mit diesem Klassifikationssystem aufweist. Milde Intensität und Grade 1 CTCAE entsprechen sich sowohl in der Nomenklatur als auch in der näheren Definition (milde oder asymptomatische Symptomatik, keine Intervention erforderlich, keine Einschränkung der täglichen Aktivitäten); gleiches gilt für moderate Intensität und Grade 2 CTCAE (moderate Symptomatik, Intervention möglicherweise erforderlich, leichte Einschränkungen der täglichen Aktivitäten). Grade 4 CTCAE (lebensbedrohlich, Intervention dringend notwendig) entsprach in NETU-08-18 im Wesentlichen der Klassifikation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, Grade 5 CTCAE (Tod) entsprach der Mortalität.

Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationssystemen lassen sich lediglich im Vergleich der schweren Intensität mit Grade 3 CTCAE feststellen, auch wenn sich die Definitionen in den beiden Klassifikationssystemen erneut sehr ähneln. Während die Einteilung als UE schwerer Intensität keine Auskunft darüber gibt, ob das vorliegende Ereignis gleichzeitig als SUE zu werten ist (d.h. ein UE schwerer Intensität kann, muss aber nicht gleichzeitig SUE sein), kann eine Beurteilung als Grade 3 CTCAE gleichbedeutend mit einer Wertung als SUE sein (z. B. dann, wenn ein Ereignis zu einer Hospitalisierung führt oder diese verlängert).

Es ist daher davon auszugehen, dass die Einteilung der Intensität von unerwünschten Ereignissen in milde, moderate und schwere UE im Kombination mit der Darstellung von SUE und Todesfällen eine ähnliche Aussage zum Schweregrad unerwünschter Ereignisse darstellt, wie die Einteilung in CTCAE-Grade.

Todesfälle

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Da insgesamt nur wenige Todesfälle in der relevanten Studie aufgetreten sind, erfolgt lediglich eine ergänzende Darstellung dieses patientenrelevanten Endpunktes. Angegeben ist der Anteil der Patienten im Studienzeitraum mit unerwünschtem Ereignis mit Todesfolge (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.16)

4.2.5.2.2 Indirekter Vergleich

Patientencharakteristika

Für den indirekten Vergleich wurden neben der bereits beschriebenen Studie NETU-08-18 die Studie PALO-99-03 und die Studie von Kaushal et al. 2010 herangezogen.

Für die Studie PALO-99-03 werden die untenstehenden demographischen Angaben und Basiswert-Charakteristika dargestellt. Die Darstellung erfolgt jeweils für die Gesamtstudienpopulation.

Demographische Angaben

- Geschlecht
- Ethnie
- Alter
- Gewicht
- Größe

Basiswertcharakteristika

- Alkoholkonsum
- Tabakkonsum
- Vorherige Chemotherapie-Erfahrung
- Primäre Krebsdiagnose

In der Publikation zur Studie von Kaushal et al. 2010 wurden mit Ausnahme einer Altersspanne keine Patientencharakteristika dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Der indirekte Vergleich wurde auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt, die sowohl in der Studie NETU-08-18 als auch in mindestens einer der beiden Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 untersucht wurden.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für den indirekten Vergleich

Endpunkt- kategorie	Endpunkt	NEPA vs Palonosetron	Ondansetron vs Palonosetron	
		NETU-08-18	PALO- 99-03	Kaushal 2010
Morbidität	Vollständiges Ansprechen ¹	●	●	
	Kein Erbrechen	●	●	●
	Kein Einsatz von Rescue- Medikation	●	●	
	Keine bedeutende Übelkeit	●	● ²	●
	Keine Übelkeit	●	● ²	●
	Vollständiger Schutz ¹	●	● ³	
	Vollständige Kontrolle ¹	●		
	Maximale Intensität der Übelkeit	●		
	Zeit bis zur ersten emetischen Episode	●	(●) ⁴	
	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation	●	(●) ⁴	
	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ¹	●	(●) ⁴	

Lebensqualität	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)	•	(•) ⁵	
	Gesamtzufriedenheit der Patienten		•	
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse	•	•	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	•	•	
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	•	•	
Mortalität	Todesfälle	•	•	
<p>¹) Kombinationsendpunkt</p> <p>²) Die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit bzw. ohne bedeutende Übelkeit wurde aus dem Endpunkt "Intensität der Übelkeit" extrahiert.</p> <p>³) Im Studienbericht als "<i>complete control</i>" bezeichnet.</p> <p>⁴) Die für den indirekten Vergleich notwendige Hazard Ratio ist nicht berichtet.</p> <p>⁵) In PALO-99-03 wurden zwei Erhebungen mit dem FLIE-Fragebogen durchgeführt, die den Zeitraum 0-24 Stunden und 25-96 Stunden abdecken, jedoch keine Erhebung, die wie in NETU-08-18 die gesamte Phase abdeckt.</p>				

Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wurde bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben; im Folgenden wird daher lediglich auf die Operationalisierung der Endpunkte in den zusätzlich eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 eingegangen.

Übelkeit und Erbrechen

In PALO-99-03 und in der Studie von Kaushal et al. 2010 wurde die Übelkeit als von den Patienten wahrgenommene Intensität anhand einer vierteiligen Likert-Skala erfasst. Die vier Abschnitte der Skala waren hierbei mit "0 - keine (*none*)", "1 - mild (*mild*)", "2 - moderat (*moderate*)" und "3 - schwer (*severe*)" beschriftet. Bei Annahme der Äquidistanz zwischen den einzelnen Kategorien können die einzelnen Kategorien demnach den 0 mm (0), 25 mm (1), 50 mm (2) und 75 mm (3)-Abschnitten der 100 mm-VAS gleichgesetzt werden (vgl. QV). Demnach wäre der Anteil der Patienten ohne Übelkeit gleichzusetzen mit dem Anteil der Patienten, die die Intensität ihrer Übelkeit mit 0 einschätzen, während der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit gleich dem Anteil der Patienten mit Einschätzung der Intensität ihrer Übelkeit von 0 oder 1 wäre (siehe Abschnitte 4.3.2.1.3.1.4 und 4.3.2.1.3.1.5).

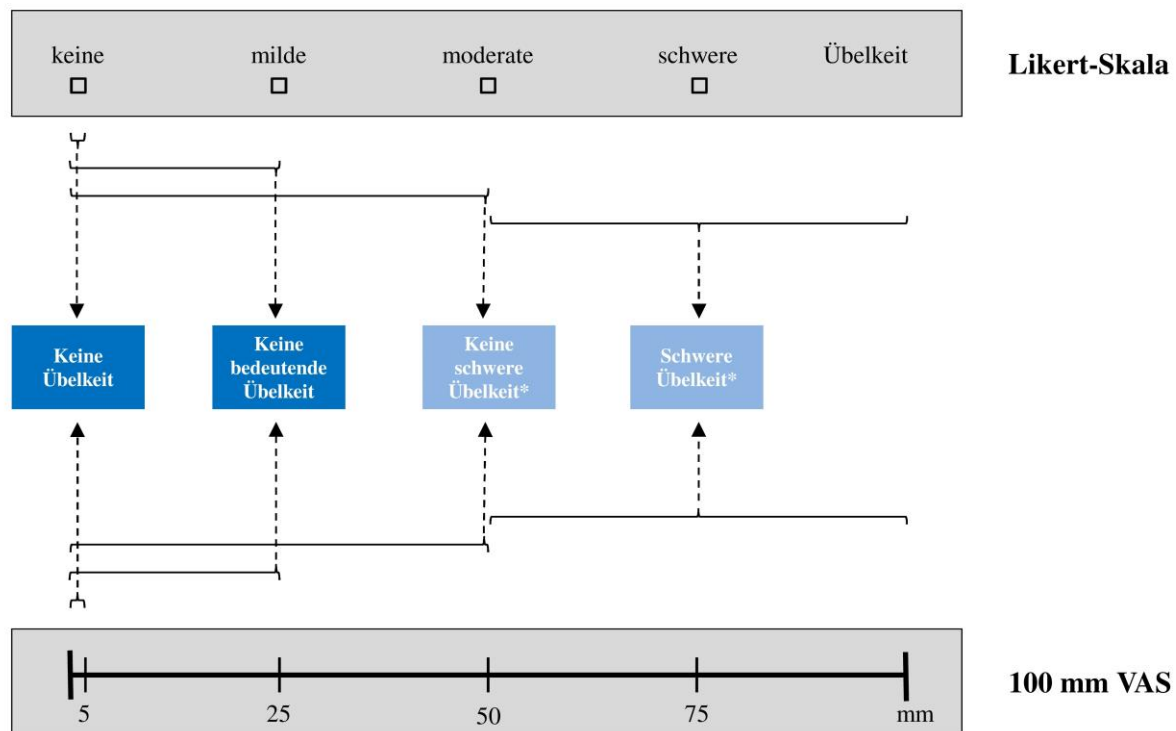


Abbildung 4-1: Vergleich von Likert-Skala und visueller 100 mm-Analogskala zur Bewertung der Übelkeit nach CINV

VAS - visuelle Analogskala; * - Hypothetische Definition, die in keiner der Studien ausgewertet wurde

Sowohl in PALO-99-03 als auch bei Kaushal 2010 wurde Erbrechen als die Anzahl emetischer Episoden des einzelnen Patienten erhoben. In PALO-99-03 war eine emetische Episode definiert als jedes zusammenhängende Ereignis von Erbrechen oder Würgen, wobei Ereignisse, die mehr als eine Minute voneinander entfernt auftraten, als separate emetische Episoden gewertet wurden. In der Studie von Kaushal et al. 2010 ist das Vorgehen zur Differenzierung einzelner emetischer Episoden nicht beschrieben.

Für den indirekten Vergleich wurde aus den beiden Studien der Anteil der Patienten ohne emetische Episode (bei Kaushal 2010 als "*complete response*" bezeichnet) extrahiert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2)

In PALO-99-03 wurde zudem eine Analyse der Zeit bis zum ersten Erbrechen durchgeführt. Diese wurde für den indirekten Vergleich jedoch nicht berücksichtigt, da weder der Studienbericht noch die dazugehörigen Publikationen die für den indirekten Vergleich benötigte Hazard Ratio berichten und diese aus den vorhandenen Angaben auch nicht ohne weiteres berechnet werden kann. Zudem handelt es sich bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Erbrechen um eine unterstützende Analyse, die jedoch keine wesentlichen neuen Informationen im Vergleich zur Auswertung des Anteils der Patienten ohne Erbrechen enthält.

Einsatz von Rescue-Medikation

Der Endpunkt Einsatz von Rescue-Medikation wurde in PALO-99-03 als Anteil der Patienten ohne Einsatz antiemetischer Notfallmedikation in der jeweiligen Studienphase erhoben (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3).

Zusätzlich wurde in einer Ereigniszeitanalyse auch die Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation untersucht. Diese wurde jedoch ebenfalls nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt (vgl. Abschnitt "Übelkeit und Erbrechen").

Kombinationsendpunkte (Vollständiges Ansprechen, Vollständiger Schutz, Zeit bis zum Scheitern der Behandlung)

Die Definition der kombinierten Endpunkte in PALO-99-03 entspricht der Definition in NETU-08-18, mit der einzigen Ausnahme, dass das Ansprechkriterium für keine bedeutende Übelkeit statt mit einer VAS mit einer vierteiligen Likert-Skala erhoben wurde.

Der kombinierte Endpunkt "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" wurde wie auch bereits seine Einzelkomponenten nicht für den indirekten Vergleich herangezogen (vgl. Abschnitt "Übelkeit und Erbrechen").

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in PALO-99-03 mit Hilfe des FLIE-Fragebogens und eines Fragebogens zur Gesamtzufriedenheit der Patienten erhoben.

Die Ergebnisse des FLIE-Fragebogens konnten im indirekten Vergleich jedoch nicht berücksichtigt werden, da die Erhebung der Daten getrennt für die akute Phase (0-24 Stunden) und die verzögerte Phase (25-96 Stunden) durchgeführt wurde, während der Erhebungszeitraum des Fragebogens in NETU-08-18 die gesamte Phase des Chemotherapiezyklus (0-120 Stunden) einschloss.

Ebenso konnten auch die Ergebnisse zur Gesamtzufriedenheit der Patienten nicht berücksichtigt werden, da dieser Parameter in NETU-08-18 nicht erhoben worden war.

Nebenwirkungen

Die Operationalisierung der Nebenwirkungen in PALO-99-03 entspricht im Wesentlichen der bereits beschriebenen Operationalisierung in NETU-08-18.

Nicht berücksichtigt werden konnten im indirekten Vergleich schwere unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation, da diese im Studienbericht von PALO-99-03 nicht berichtet wurden.

Ebenfalls wurden anders als im direkten Vergleich im indirekten Vergleich die unerwünschten Ereignisse der bevorzugten Bezeichnungen "Übelkeit" und "Erbrechen" nicht aus der Analyse ausgeschlossen, da für PALO-99-03 die hierfür notwendigen Informationen nicht vorlagen.

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 Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Direkter Vergleich

Es wurde lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Indirekter Vergleich

Im indirekten Vergleich wurden für die Endpunkte "Kein Erbrechen", "Keine bedeutende Übelkeit" und "Keine Übelkeit" jeweils eine Meta-Analyse durchgeführt, da zu diesen Endpunkten Ergebnisse aus den beiden im Ondansetron-Schenkel eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 vorlagen. Grundlage der Meta-Analyse in den genannten Endpunkten war jeweils die ITT-Population.¹⁰

Für die Diskussion, Interpretation und weitere Verwendung in indirekten Vergleichen wurden ausschließlich die Ergebnisse von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Dabei wurde eine Inverse-Varianz-Gewichtung verwendet bei der die „between study variance“ mit der Methode von DerSimonian und Laird berechnet wurde.

Für die Beurteilung der Heterogenität der in Meta-Analysen zusammengefassten Studien wurde die Überschreitungswahrscheinlichkeit p_Q auf Grundlage der Cochran Q-Statistik herangezogen. Das I^2 -Maß wird zur Schätzung des Ausmaßes der Heterogenität zusätzlich präsentiert. Folgende Aussagen zur Heterogenität leiten sich aus dem entsprechenden Wert ab [12]:

- 0-40%: Wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität
- 30-60%: Mittelmäßige Heterogenität
- 50-90%: Substanzielle Heterogenität
- 75-100%: Erhebliche Heterogenität

Mit Blick auf p_Q wurden folgende Fälle unterschieden:

- $p_Q \geq 0,2$
In diesem Fall wurde von einer höchstens unbedeutenden Heterogenität der in einer Meta-Analyse zusammenzuführenden Studien ausgegangen.
- $p_Q < 0,2$ und *gleichgerichtete Effekte* der Studien
In diesem Fall wurde von einer vorhandenen aber noch akzeptablen Heterogenität der in einer Meta-Analyse zusammenzuführenden Studien ausgegangen. Mögliche Gründe für die beobachtete Heterogenität werden diskutiert. *Gleichgerichtet* wurde dabei in dem Sinne interpretiert, dass die Punktschätzer aller beteiligten Studien auf der gleichen Seite (bezogen auf RR, OR=1 bzw. ARD=0) liegen.
- $p_Q < 0,2$ und *keine gleichgerichteten Effekte* der Studien

¹⁰ Bei Kaushal et al. 2010 ist die Auswertungspopulation nicht näher definiert, jedoch entspricht die Charakteristik dieser Population der einer ITT-Population.

In diesem Fall wird von einer deutlichen Heterogenität der Studien ausgegangen. Die Ergebnisse von Meta-Analysen sind in dieser Situation nur unter Vorbehalt zu interpretieren. Im Vordergrund der Diskussion stehen mögliche Gründe für die beobachtete deutliche Heterogenität, aber auch der Ausschluss einzelner Studien, die in besonderem Maße zur Heterogenität beitragen, ist möglich.

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.

Sensitivitätsanalysen als sekundäre Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten

In der Studie NETU-08-18 wurden zur Untersuchung der Robustheit des primären Endpunktes Vollständiges Ansprechen die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Analyse der Ergebnisse in der PP-Population
- Nur für Ergebnisse in der verzögerten Phase: Analyse der vollständigen Fälle, d. h. unter Ausschluss der Ergebnisse der Patienten mit fehlenden oder unvollständigen Patiententagebüchern. Diese wurden in der primären Analyse der FAS-Population in einer konservativen Herangehensweise als Non-Responder gewertet.
- Nur für Ergebnisse in der verzögerten Phase: Analyse der Ergebnisse in der ITT-Population mit Ersetzung der fehlenden Werte als Non-Responder. In einer konservativen Herangehensweise werden Patienten, die keine Chemotherapie (und daher keinen emetogenen Stimulus) erhalten haben, als Non-Responder gewertet.

Des Weiteren wurde für den Endpunkt Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen), wie im statistischen Analyseplan festgelegt, eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da der Anteil ungültiger Item-Scores im Fragebogen 10 % überschritt. Die ungültigen Item-Scores gingen hierbei als fehlende Werte in die Sensitivitätsanalyse ein.

Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen und indirekten Vergleichen

In den für den indirekten Vergleich durchgeführten Meta-Analysen ergaben sich keine Hinweise auf Heterogenität der Ergebnisse. Es wurden daher im Rahmen des indirekten Vergleichs und der dafür durchgeführten Meta-Analysen keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Direkter Vergleich

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [12]. Überprüft wird die Ähnlichkeit der Subgruppen durch den Vergleich der jeweiligen Effekte in den Subgruppen und mithilfe eines Interaktionstests. Hierbei wird ein zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikantes Ergebnis als Beleg für einen Unterschied gewertet.

Gemäß den Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens *a priori*, d. h. im Studienprotokoll festgelegte, Subgruppenanalysen, immer zu berichten. Im Studienprotokoll der einzigen relevanten Studie NETU-08-18 wurde hierbei die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Alter und Region insbesondere für den primären Endpunkt und für entscheidende sekundäre Endpunkte festgelegt [21]. Auf Subgruppenanalysen nach Zentrum wurde verzichtet, da davon ausgegangen wurde, dass einige Zentren nur wenige Patienten einschließen werden und somit entsprechende Subgruppenanalysen nicht sinnvoll erscheinen.

Unabhängig davon werden aber auch die Ergebnisse der Analysen zu den vom G-BA geforderten Subgruppen Alter und Region (entspricht Ländereffekten) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die hierbei ausgewerteten Altersklassen waren <55 Jahre und ≥ 55 Jahre, als Regionen wurden USA, Lateinamerika, Europa, die Gemeinschaft Unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken) und Asien ausgewertet.

Die Krankheitsschwere wird in der CINV am ehesten durch das emetogene Potential der angewandten Chemotherapie beschrieben. Dieses ist jedoch bei NEPA bereits durch die Aufteilung in die beiden Anwendungsgebiete A und B berücksichtigt. Weitere Subgruppenanalysen zur Krankheitsschwere werden daher nicht durchgeführt.

Auf eine Darstellung der Subgruppe Geschlecht wird ebenfalls verzichtet, da in NETU-08-18 aufgrund des verwendeten Chemotherapieschemas nahezu ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Bei Endpunkten mit nominalskalierten Variablen wurde für jede Subgruppe der Anteil der Patienten mit Ansprechen in den beiden Studienarmen bestimmt und daraus absolute Risikodifferenz, Odds Ratio und Risk Ratio sowie zugehörige 95 % Konfidenzintervalle berechnet. Die hierzu verwendeten Methoden waren deckungsgleich mit der Analyse der gesamten Studienpopulation. Signifikanztests wurden keine durchgeführt, jedoch kann die Signifikanz des Ergebnisses ersatzweise aus der Lage des 95 % Konfidenzintervalls abgeleitet werden. Von einem signifikanten Ergebnis wird hierbei dann ausgegangen, wenn das Konfidenzintervall den Nulleffekt nicht miteinschließt.

Die mögliche Interaktion zwischen den Subgruppen bei Endpunkten mit nominalskalierten Variablen wurde mit Hilfe der logistischen Regression überprüft, wobei die Interaktionen "Region \times Behandlung" und "Altersgruppe \times Behandlung" separat getestet wurden.

Bei Endpunkten mit kardinalskalierten Variablen wurden für jede Subgruppe Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen Behandlungsarme gebildet und daraus die Mittelwertsdifferenz berechnet. Zur Bestimmung der Signifikanz wurde ein Signifikanztest durchgeführt. Die eingesetzten Methoden waren auch hier deckungsgleich mit den Methoden zur Analyse der gesamten Studienpopulation.

Die mögliche Interaktion zwischen den Subgruppen bei Endpunkten mit kardinalskalierten Variablen wurde mit Hilfe einer Varianzanalyse überprüft, wobei die Interaktionen "Region × Behandlung" und "Altersgruppe × Behandlung" separat getestet wurden.

Für Endpunkte, die mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen analysiert wurden, wurde für jede Subgruppe das Hazard Ratio samt zugehörigem 95 % Konfidenzintervall bestimmt. Ein Signifikanztest wurde nicht durchgeführt, jedoch kann auch hier die Signifikanz des Ergebnisses durch die relative Lage des Konfidenzintervalls zum Nulleffekt abgeleitet werden.

Die mögliche Interaktion zwischen den Subgruppen bei Endpunkten mit Ereigniszeitanalyse wurde mit Hilfe einer Cox-Regression überprüft, wobei die Interaktionen "Region × Behandlung" und "Altersgruppe × Behandlung" separat getestet wurden.

Indirekter Vergleich

Eine Durchführung des indirekten Vergleichs auf Ebene von Subgruppenanalysen war nicht möglich, da die für den Ondansetron-Schenkel vorliegenden Subgruppenanalysen der Studie PALO-99-03 (Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung) nicht mit den Subgruppenanalysen übereinstimmen, die für den NEPA-Schenkel durchgeführt wurden (Alter, Region). Dennoch kann der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren aufgrund der für die Studien in den einzelnen Schenkeln vorliegenden Subgruppen abgeschätzt und diskutiert werden. Eine Effektmodifikation durch die Einflussgrößen Region und Alter für den NEPA-Schenkel (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2) bzw. Geschlecht und vorherige Chemotherapie-Erfahrung für den Ondansetron-Schenkel (vgl. Abschnitte 4.3.2.1.2.1 und 4.3.2.1.3.2) ist belegt, und es ist infolgedessen auch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs aufgrund dieser potentiellen Einflussgrößen auszugehen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁶.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

¹¹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁵ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁶ 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.

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

Ergänzend zum Vergleich mit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als zusätzliche Evidenz ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9] mit Ondansetron, einem beispielhaften Vertreter der Setrone der ersten Generation, vorgelegt. Der indirekte Vergleich wird jedoch nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA in Anwendungsgebiet A herangezogen.

Für den indirekten Vergleich wurde Palonosetron als Brückenkomparator ausgewählt, da Palonosetron bereits für den direkten Vergleich als Komparator gewählt wurde und damit der indirekte Vergleich auf den Ergebnissen dieses direkten Vergleichs aufsetzen konnte. Palonosetron ist zur Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie sowohl als intravenöse wie auch als orale Formulierung zugelassen. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi® dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind die i.v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Im indirekten Vergleich werden daher alle Studien berücksichtigt, in denen Palonosetron in der zugelassenen Dosierung angewendet wurde, unabhängig davon, ob die orale oder die intravenöse Formulierung eingesetzt wurde.

Für den indirekten Vergleich wurden endpunktweise die Ergebnisse der Einzelstudien bzw. die Ergebnisse einer zuvor durchgeführten Meta-Analyse (falls für einen Schenkel mehr als eine Studie in den indirekten Vergleich einging) nach der Methode von Bucher verknüpft [9]. Bei der Durchführung der Meta-Analysen wurde eine mögliche Heterogenität mittels der Überschreitungswahrscheinlichkeit p_Q des Homogenitätstests von Cochran überprüft und mittels des Maßes I^2 quantifiziert. Das genaue Vorgehen ist in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Da keine direkt vergleichende Studie von Netupitant/Palonosetron mit Ondansetron vorliegt, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich. Jedoch wird endpunktweise die Validität des Ergebnisses ausführlich diskutiert.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Die Berechnung der indirekten Vergleiche wurde mit der Software R (Version 3.1.1) durchgeführt. Der verwendete Code ist untenstehend in schematischer Form dargestellt (der vollständige Programmcode je Endpunkt ist in Modul 5 abgelegt):

- Für das Odds Ratio (OR):

```
LOG.OR.netu.ondan = LOG.OR.netu.palo - LOG.OR.palo.ondan
LOG.OR.SE.netu.ondan = sqrt(LOG.OR.SE.netu.palo^2 +
LOG.OR.SE.palo.ondan^2)
OR.netu.ondan = exp(LOG.OR.netu.ondan)
KI.u = exp(LOG.OR.netu.ondan-qnorm(0.975)*LOG.OR.SE.netu.ondan)
KI.o = exp(LOG.OR.netu.ondan+qnorm(0.975)*LOG.OR.SE.netu.ondan)
PVALUE.netu.ondan = 2-
pnorm(abs(LOG.OR.netu.ondan)/LOG.OR.SE.netu.ondan)*2
```

- Für das Risk Ratio (RR):

```
LOG.RR.netu.ondan = LOG.RR.netu.palo - LOG.RR.palo.ondan
LOG.RR.SE.netu.ondan = sqrt(LOG.RR.SE.netu.palo^2 +
LOG.RR.SE.palo.ondan^2)
OR.netu.ondan = exp(LOG.RR.netu.ondan)
KI.u = exp(LOG.RR.netu.ondan-qnorm(0.975)*LOG.RR.SE.netu.ondan)
KI.o = exp(LOG.RR.netu.ondan+qnorm(0.975)*LOG.RR.SE.netu.ondan)
PVALUE.netu.ondan = 2-
pnorm(abs(LOG.RR.netu.ondan)/LOG.RR.SE.netu.ondan)*2
```

- Für die absolute Risikodifferenz (ARD):

```
ARD.netu.ondan = ARD.netu.palo - ARD.palo.ondan
ARD.SE.netu.ondan = sqrt(ARD.SE.netu.palo^2 + ARD.SE.palo.ondan^2)
KI.u = ARD.netu.ondan-qnorm(0.975)* ARD.SE.netu.ondan
KI.o = ARD.netu.ondan+qnorm(0.975)* ARD.SE.netu.ondan
PVALUE.netu.ondan = 2-pnorm(abs(ARD.netu.ondan)/ ARD.SE.netu.ondan)*2
```

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NETU-08-18	ja	ja	abgeschlossen	Einzel- und Multi-zyklus ¹	0,5 mg Palonosetron oral + 20 mg Dexamethason oral; 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral als Fixdosiskombination + 12 mg Dexamethason
NETU-10-29	ja	ja	abgeschlossen	Einzel- und Multi-zyklus ¹	300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral als Fixdosiskombination + 12/8 mg Dexamethason oral ³ ; 0,5 mg Palonosetron oral + 125/80 mg Aprepitant oral ⁴ + 12/8 mg Dexamethason ³
PALO-10-01	ja	ja	abgeschlossen	Einzel-zyklus ²	0,5 mg Palonosetron oral + 20/8 mg Dexamethason oral ⁵ ; 0,25 mg Palonosetron i.v. + 20/8 mg Dexamethason oral ⁵
<p>¹) Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden in mehreren, aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen untersucht.</p> <p>²) Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden innerhalb eines einzelnen Chemotherapiezyklus untersucht.</p> <p>³) In Abhängigkeit von der angewandten Chemotherapie. Bei HEC: 12 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg einmal täglich an den Tagen 2-4; bei MEC: 12 mg Dexamethason an Tag 1</p> <p>⁴) 125 mg Aprepitant an Tag 1, 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3</p> <p>⁵) 20 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg zweimal täglich an den Tagen 2-4</p> <p>In Abschnitt 5.3.5.4 des Zulassungsdossiers (<i>other study reports</i>) werden weitere Studien in der Indikation von NEPA beschrieben, die jedoch nicht mit NEPA, sondern mit Palonosetron als Prüfsubstanz durchgeführt wurden. Da diese Studien darüber hinaus keine nutzenbewertungsrelevanten Informationen für den direkten Vergleich enthalten, wurden sie nicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen. Sie sind jedoch in Tabelle 4-89 beschrieben, da sie ggf. für den indirekten Vergleich relevant sein könnten.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 19.06.2015

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NETU-10-29	A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert (hier: Palonosetron oral + Aprepitant oral + Dexamethason)
PALO-10-01	A2 - Prüfintervention nicht wie definiert (hier: Vergleich von Palonosetron oral und Palonosetron i. v.)

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.

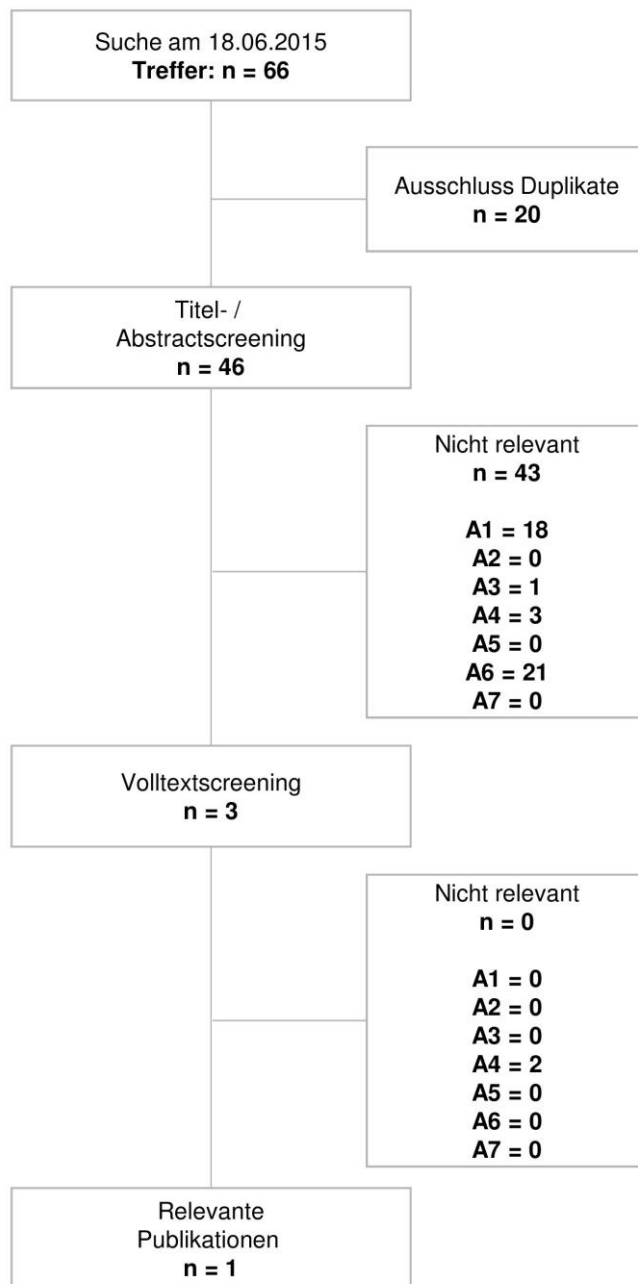


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
NETU-08-18	Clinicaltrials.gov: NCT01339260 [23], EU-CTR: 2009-016775-30 [24]	ja	ja [25]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Recherche wurde am 12.06.2014 durchgeführt. Eine Aktualisierungsrecherche erfolgte am 19.06.2015.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NETU-08-18	ja	ja	nein	ja [26]	ja [23, 24]	ja [25]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NETU-08-18	RCT, doppelblind, Double-Dummy, parallel, multizentrisch, multinational, stratifiziert (Region, Alter)	Erwachsene Patienten mit geplanter erstmaliger Therapie mit moderat emetogener Chemotherapie	NEPA (Fixdosis-kombination) + Dexamethason (n=726) Palonosetron + Dexamethason (n=729)	Einzel- und Multizyklus ¹ , Behandlung an Tag 1 des Zyklus, Nachbeobachtung bis Tag 5 (Wirksamkeit) bzw. Tag 21 (Sicherheit)	177 Studienzentren in 15 Ländern (Argentinien, Weißrussland, Brasilien, Bulgarien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA) 4/2011-11/2012	<u>Primärer Endpunkt</u> Vollständiges Ansprechen ² <u>Sekundäre Endpunkte</u> Kein Erbrechen Kein Einsatz von Rescue-Medikation Keine bedeutende Übelkeit Keine Übelkeit Vollständiger Schutz ² Vollständige Kontrolle ² Maximale Intensität der Übelkeit Zeit bis zur ersten emetischen Episode Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ² Lebensqualität (gemessen mit FLIE) Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Todesfälle
¹⁾ Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden in mehreren, aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen untersucht ²⁾ Kombiniertes Endpunkt						

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

Studie	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason	Erlaubte Zytostatika in der Chemotherapie
NETU-08-18	300 mg Netupitant + 0,5 mg Palonosetron als Fixdosiskombination zusammen mit 12 mg Dexamethason; orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	0,5 mg Palonosetron (Aloxi®) zusammen mit 20 mg Dexamethason; orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	<u>Moderat-emetogene Chemotherapie:</u> Cyclophosphamid i. v. (500 bis 1.500 mg/m ²) und Doxorubicin i. v. (≥40 mg/m ²) oder Cyclophosphamid i. v. (500 bis 1.500 mg/m ²) und Epirubicin i. v. (≥60 mg/m ²)

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

	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation		
	NEPA + Dexamethason N=725	Palonosetron + Dexamethason N=725	Gesamt N=1450
Geschlecht, n (%)			
männlich	14 (1,9)	14 (1,9)	28 (1,9)
weiblich	711 (98,1)	711 (98,1)	1422 (98,1)
davon im gebärfähigen Alter	222 (31,2)	223 (31,4)	445 (31,3)
Ethnie, n (%)			
weiß	574 (79,2)	579 (79,9)	1153 (79,5)
schwarz	1 (0,1)	3 (0,4)	4 (0,3)
asiatisch	101 (13,9)	103 (14,2)	204 (14,1)
hispanisch	46 (6,3)	36 (5,0)	82 (5,7)
andere	3 (0,4)	4 (0,6)	7 (0,5)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (Standardabweichung)	53,7 (10,66)	54,1 (10,65)	53,9 (10,65)
Median (Minimum; Maximum)	54,0 (22; 79)	54,0 (28; 78)	54,0 (22; 79)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (Standardabweichung)	71,31 (15,639)	71,84 (15,881)	71,58 (15,757)
Median (Minimum; Maximum)	70,0 (34,0; 130,0)	70,0 (30,2; 169,0)	70,0 (30,2; 169,0)
Größe (cm)			
Mittelwert (Standardabweichung)	160,5 (7,77)	160,7 (7,19)	160,6 (7,48)
Median (Minimum; Maximum)	160 (121; 187)	161 (139; 186)	160 (121; 187)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (Standardabweichung)	27,69 (5,804)	27,77 (5,693)	27,73 (5,747)
Median (Minimum; Maximum)	27,10 (14,2; 54,7)	27,30 (12,6; 57,5)	27,13 (12,6; 57,5)

Alkoholkonsum, n (%)			
Nein	577 (79,6)	584 (80,6)	1161 (80,1)
Gelegentlich	142 (19,6)	137 (18,9)	279 (19,2)
Regelmäßig	5 (0,7)	4 (0,6)	9 (0,6)
Keine Angabe	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Tabakkonsum, n (%)			
Nichtraucher	605 (83,4)	599 (82,6)	1204 (83,0)
Ehemaliger Raucher	44 (6,1)	49 (6,8)	93 (6,4)
Raucher	76 (10,5)	77 (10,6)	153 (10,6)
Raucher: Anzahl Zigaretten/Zigarren pro Tag			
N	75	77	152
Mittelwert (Standardabweichung)	11,8 (6,50)	13,7 (8,63)	12,8 (7,69)
Median (Minimum; Maximum)	10,0 (1; 30)	10,0 (1; 40)	10,0 (1; 40)
ECOG-Status, n (%)			
Grad 0	504 (69,5)	502 (69,2)	1006 (69,4)
Grad 1	215 (29,7)	222 (30,6)	437 (30,1)
Grad 2	6 (0,8)	1 (0,1)	7 (0,5)
Primäre Krebsdiagnose, n (%)			
Brust	708 (97,7)	705 (97,2)	1413 (97,4)
Andere	17 (2,3)	20 (2,8)	37 (2,6)
BMI - <i>body mass index</i> , ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group			

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

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

Die Studie NETU-08-18 ist die einzige Studie, die zur Nutzenbewertung von NEPA im Anwendungsgebiet A herangezogen wird.

Studiendesign

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete und stratifizierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallel-Gruppen-Design. Als Stratifizierungskriterien wurden Region (USA, Lateinamerika inkl. Mexiko, Europa, GUS¹⁷ und Asien) und Altersklasse (<55 Jahre und ≥55 Jahre) verwendet. Ziel der Studie war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Netupitant

¹⁷ Entspricht den früheren Sowjetrepubliken.

in Kombination mit Palonosetron und Dexamethason in Vergleich zu oralem Palonosetron und Dexamethason bei Patienten mit moderat-emetogener Chemotherapie.

Die Patienten wurden in der Studie im Verhältnis 1:1 auf zwei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder die orale Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (300mg/0,5 mg) zusammen mit 12 mg oralem Dexamethason oder 0,5 mg orales Palonosetron mit 20mg oralem Dexamethason unmittelbar vor Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie am ersten Tag des ersten Chemotherapiezyklus. Die Patienten konnten nach Zyklus 1 die Behandlung in einer Extensionsphase mit mehreren Zyklen fortsetzen, d.h. sie konnten in mehreren aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen an der Studie teilnehmen (Mindestabstand der Zyklen: 21 Tage), sofern sie weiterhin die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten. Sie erhielten hierbei an Tag 1 jedes Zyklus die gleiche Medikation wie im ersten Zyklus.

Während des ersten Zyklus betrug die maximale Teilnahmedauer der Patienten 37 Tage (einschließlich einer bis zu 14-tägigen Screening-Periode, einer eintägigen Behandlung und einer Follow-Up-Untersuchung oder eines Telefonanrufs 21±2 Tage nach Tag 1). In der Multi-Zyklus-Extensionsphase betrug die maximale Teilnahmedauer 30 Tage je Zyklus (einschließlich einer bis zu 7-tägigen Screening-Periode, einer eintägigen Behandlung und einer Follow-Up-Untersuchung oder eines Telefonanrufs 21±2 Tage nach Tag 1).

Patienten konnten in die Studie NETU-08-18 eingeschlossen werden, wenn sie zum Eintrittszeitpunkt erwachsen, d.h. 18 Jahre oder älter, und therapienaiv gegenüber zytotoxischer Chemotherapie waren. Zudem musste eine erstmalige Behandlung mit anthrazyklin- und cyclophosphamidhaltiger, moderat emetogener Chemotherapie zur Behandlung eines soliden, bösartigen Tumors geplant sein (alle weiteren Einschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E).

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden in der Studie 1450 Patienten randomisiert, davon 725 Patienten in der NEPA-Gruppe und 725 Patienten in der Palonosetron-Gruppe. Aufgrund des geplanten Chemotherapieschemas aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid, das überwiegend bei Patienten mit Brustkrebs eingesetzt wird, ist der überwiegende Anteil (98,1 %) der Patienten in der Studie weiblich, 31,3 % davon befanden sich zum Beginn der Studie im gebärfähigen Alter. Im Schnitt waren die Patienten 53,9±10,65 Jahre alt, 160,6±7,48 cm groß und 71,6±15,76 kg schwer. Mit 79,5 % der Gesamtstudienpopulation waren hauptsächlich weiße Patienten in der Studie vertreten, einen geringeren Anteil bildeten asiatische (14,1 %) und hispanische Patienten (5,7 %). Schwarze Patienten waren nur in sehr geringer Anzahl vertreten (0,3 %).

Der Großteil der Patienten in NETU-08-18 gab an, dass er keinen Alkohol konsumiert (80,1 %); ein geringerer Anteil der Patienten gab einen gelegentlichen (19,2 %) und nur wenige einen regelmäßigen (0,6 %) Alkoholkonsum an. Ebenso gaben die meisten der Patienten an, dass sie Nichtraucher sind (83,0 %), während 6,4 % ehemalige Raucher und 10,6 % Raucher waren.

Entsprechend der Einschlusskriterien konnten in die Studie nur Patienten mit ECOG-Status 0, 1 oder 2 [27] eingeschlossen werden. Von den eingeschlossenen Patienten waren 69,4 % ECOG-Status 0, waren in ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit also nicht beeinträchtigt, während 30,1 % ECOG-Status 1 waren und damit leichte Einschränkungen ihrer Leistungsfähigkeit aufwiesen. Nur wenige Patienten (0,5 %) waren ECOG-Status 2, d. h. sie konnten nicht mehr arbeiten, waren aber weiterhin in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern.

In die Studie NETU-08-18 wurden fast ausschließlich Patienten mit Brustkrebs (97,4 %) eingeschlossen, nur bei wenigen Patienten in der Studie (2,6 %), wurde eine andere Krebsform als Brustkrebs diagnostiziert.

Es konnten keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die genannten Kriterien zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Auswertungspopulationen

Full analysis set (FAS)-Population

Alle randomisierten Patienten, die moderat emetogene Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die FAS-Population stellt die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse dar.

In der Multizyklus-Extensionsphase wurden die Patienten in der FAS-Population für den Behandlungsarm ausgewertet, auf den sie im ersten Zyklus randomisiert worden waren (FAS Extension).

Per protocol (PP)-Population

Alle Patienten der FAS-Population, die die Studienperiode von 0-120 Stunden beendet hatten und deren Behandlung nicht wesentlich vom Studienprotokoll abwich.

Intention to treat (ITT)-Population

Entsprechend dem Intention-to-treat-Prinzip wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung ausgewertet.

Sicherheitspopulation

Alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag.

In der Multizyklus-Extensionsphase wurden die Patienten in der Sicherheitspopulation entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet (Sicherheitspopulation Extension).

Pharmakokinetik (PK)-Population

Alle Patienten, die am Pharmakokinetik-Teil der Studie teilgenommen hatten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zumindest einmal messbare Konzentrationen von Netupitant und Palonosetron festgestellt wurden und bei denen entsprechende Informationen zum Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung vorlagen. Im Rahmen dieses Dossiers werden jedoch keine Ergebnisse zur PK-Population gezeigt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NETU-08-18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E, sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in NETU-08-18 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie ist somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Vollständiges Ansprechen ¹	Kein Erbrechen	Kein Einsatz von Rescue-Medikation	Keine bedeutende Übelkeit	Vollständiger Schutz ¹	Keine Übelkeit	Vollständige Kontrolle ¹	Maximale Intensität der Übelkeit	Zeit bis zur ersten emetischen Episode	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ¹	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Todesfälle
NETU-08-18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
¹) Kombinationsendpunkt																

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Vollständiges Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h). Vollständiges Ansprechen war hierbei definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Rescue-Medikation. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Dieses Tagebuch sollte von jedem Patienten geführt werden, der die Studienmedikation erhalten hatte, und somit Informationen zu Frequenz und Dauer von Erbrechen und Würgen sowie den Einsatz jeglicher Rescue-Medikation von Beginn der Chemotherapie an Tag 1 bis zu Tag 5 jedes Zyklus erfassen. Zudem enthielt das Patiententagebuch eine visuelle Analog-Skala (VAS) zur Erfassung der Intensität der Übelkeit.</p> <p>Das Patiententagebuch wurde dem Patienten an Tag 1 durch den Prüfarzt zur Verfügung gestellt. Noch vor Beginn der Chemotherapie wurde der Patient zudem instruiert, wie das Tagebuch auszufüllen ist. Das Tagebuch sollte an Tag 1 der Chemotherapie begonnen und über die nächsten 5 Tage, d. h. bis zum Morgen von Tag 6 (Studienuntersuchung 4) weitergeführt werden. Vor der Übergabe an den Patienten wurden Datum und Zeit des Beginns der Chemotherapie durch Prüfarzt und/oder Studienpersonal in das Patiententagebuch eingetragen.</p> <p>Der Patient wurde instruiert, das Tagebuch zu jeder Studienuntersuchung mitzubringen. Bei jeder Studienuntersuchung wurde das Tagebuch durch den Prüfarzt auf Vollständigkeit und Konsistenz der Angaben überprüft. Sofern fehlerhafte, fehlende oder mehrdeutige Angaben vorlagen, wurde der Patient gebeten sie zu korrigieren. Die vollständigen Patiententagebücher wurden von den Patienten während der Studienuntersuchung 4 eingesammelt und abschließend auf Genauigkeit und Vollständigkeit überprüft. Anschließend wurden sie auf der entsprechenden Tagebuchseite vom Prüfarzt oder seinem Beauftragten unterzeichnet, um die Vollständigkeit der Überprüfung zu dokumentieren.</p> <p>Die Patienten sollten im Patiententagebuch sämtliche Details zu ihren emetischen Episoden innerhalb der ersten 120h nach Beginn der Chemotherapie in jedem Zyklus vermerken. Zu diesen Details gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Auftreten von Würgen oder Erbrechen. • Das Datum des Auftretens von Würgen oder Erbrechen. • Die genaue Zeit des Beginns und des Endes jeder Episode des Würgens oder Erbrechens. <p>Die Details jeder emetischen Episode wurden dann entsprechend der Angaben im Patiententagebuch in das eCRF eingetragen.</p> <p>Eine emetische Episode war hierbei definiert als einmaliges oder mehrmaliges Erbrechen (Auswurf von Mageninhalt durch den Mund) oder Würgen (Versuch des Erbrechens ohne Auswurf von Mageninhalt). Episoden, die durch einen Zeitraum von mehr als einer Minute getrennt auftraten, wurden als eigenständige Episoden angesehen.</p> <p>Weiterhin sollten die Patienten den Einsatz von Rescue-Medikation im Tagebuch dokumentieren. Es sollten der Arzneimittelname, die Dosierung und der Zeitpunkt der Einnahme jeder Medikation im Zeitraum von 0-120h (Tag 1 bis 5) in jedem Zyklus dokumentiert werden, die zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt wurden. Der Handelsname, die Dosierung und der Verabreichungsweg sowie Tag und Zeit der Einnahme wurden daraufhin entsprechend der Angaben im Patiententagebuch im eCRF dokumentiert.</p> <p>Die Intensität der Übelkeit wurde innerhalb des Zeitraums von 0-120h (Tag 1 bis 5) in jedem Zyklus vom Patienten auf täglicher Basis mit Hilfe einer horizontalen 100 mm-VAS erfasst. Das linke Ende der Skala (0 mm) war mit "keine Übelkeit" beschriftet, das rechte Ende (100 mm) mit "Übelkeit, so schlimm wie möglich". Der Patient wurde gebeten, seine Einschätzung zur Intensität der Übelkeit innerhalb der vorangegangenen 24 h durch einen vertikalen Strich auf der Skala zu markieren. Die Bewertung der Übelkeit wurde anschließend entsprechend der Angaben im Patiententagebuch im eCRF eingetragen.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Analyse dieses Endpunktes als Non-Responder gewertet. Konnte jedoch das Auftreten von Erbrechen und der Einsatz von Rescue-Medikation in</p>

der jeweiligen Phase aufgrund ggf. vorliegender teilweiser Daten sicher ausgeschlossen werden, wurde der Patient als Responder gewertet.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	538	483
Responder, % [95 % KI] ¹	74,3 [71,0; 77,4]	66,6 [63,1; 70,0]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,7 [3,0; 12,3]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,47 [1,17; 1,85]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,09 [1,03; 1,17]	
p-Wert ⁴	0,001	
Akute Phase		
Responder, n	640	616
Responder, % [95 % KI] ¹	88,4 [85,9; 90,5]	85,0 [82,2; 87,4]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	3,4 [-0,1; 6,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,37 [1,00; 1,87]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,03 [0,99; 1,06]	
p-Wert ⁴	0,047	
Verzögerte Phase		
Responder, n	557	504
Responder, % [95 % KI] ¹	76,9 [73,7; 79,9]	69,5 [66,1; 72,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,4 [2,9; 11,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,48 [1,16; 1,87]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,09 [1,03; 1,16]	
p-Wert ⁴	0,001	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

Die Analyse des Anteils der Patienten mit vollständigem Ansprechen während des ersten Chemotherapiezyklus wurde in der FAS-Population durchgeführt.

Über die gesamte Studienphase (0-120h) betrachtet, wurde bei 74,3% der Patienten im NEPA-Arm vollständiges Ansprechen, d.h. kein Erbrechen und kein Einsatz von Rescue-Medikation, beobachtet. Im Palonosetron-Arm wurde hingegen nur bei 66,6% der Patienten vollständiges Ansprechen beobachtet. Dies entspricht einer absoluten Verbesserung (absolute Risikodifferenz, ARD) des vollständigen Ansprechens unter NEPA im Vergleich zu Palonosetron von 7,7% (95% KI: 3,0%; 12,3%). Die Überlegenheit der Fixdosiskombination wurde mittels eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test nachgewiesen, der nach Altersklasse und Region stratifiziert wurde (OR [95% KI]: 1,47 [1,17; 1,85], p=0,001).

Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen im NEPA-Arm war zudem sowohl in der akuten Phase (0-24h) mit 3,4% (95% KI: -0,1%; 6,9%) als auch in der verzögerten Phase (25-120h) mit 7,4% (95% KI: 2,9%; 11,9%) höher als unter Palonosetron. In beiden Phasen war der Unterschied statistisch signifikant (akut: p=0,047; verzögert: p=0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der PP-Population (siehe Tabelle 4-18) bestätigen im Wesentlichen die Ergebnisse der FAS-Analyse. Lediglich in der akuten Phase ist der Unterschied zwischen NEPA- und Palonosetron-Arm im Gegensatz zur FAS-Analyse nicht statistisch signifikant. Die absolute Verbesserung der Responder-Rate unter NEPA liegt dennoch auch in der PP-Analyse mit 2,8% (95% KI: -0,8%; 6,4%) in einem ähnlichen Größenbereich wie in der FAS-Analyse.

Ebenso wie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in der PP-Population, bestätigen auch die Sensitivitätsanalyse mit vollständigen Fällen und die Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population die Ergebnisse der FAS-Analyse in der verzögerten Phase (siehe Tabelle 4-18).¹⁸

¹⁸ In der Studienplanung von NETU-08-18 wurde das vollständige Ansprechen in der verzögerten Phase als primärer Endpunkt festgelegt. Die genannten Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt und daher nur für die verzögerte Phase durchgeführt.

Tabelle 4-18: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Sensitivitätsanalysen

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
Sensitivitätsanalyse in der Per Protocol-Population		
Gesamte Phase		
Responder, n/N	501/676	459/684
Responder, % [95 % KI] ¹	74,1 [70,7; 77,3]	67,1 [63,5; 70,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,0 [2,2; 11,8]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,41 [1,11; 1,79]	
p-Wert ⁴	0,004	
Akute Phase		
Responder, n/N	597/676	585/684
Responder, % [95 % KI] ¹	88,3 [85,7; 90,5]	85,5 [82,7; 88,0]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	2,8 [-0,8; 6,4]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,29 [0,93; 1,78]	
p-Wert ⁴	0,122	
Verzögerte Phase		
Responder, n/N	520/676	480/684
Responder, % [95 % KI] ¹	76,9 [73,6; 79,9]	70,2 [66,6; 73,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,7 [2,1; 11,4]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,42 [1,11; 1,82]	
p-Wert ⁴	0,005	
Sensitivitätsanalyse mit vollständigen Fällen⁵		
Verzögerte Phase		
Responder, n/N	557/718	504/711
Responder, % [95 % KI] ¹	77,6 [74,4; 80,5]	70,9 [67,4; 74,1]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,7 [2,2; 11,2]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,44 [1,13; 1,83]	
p-Wert ⁴	0,003	

Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population⁵		
Verzögerte Phase		
Responder, n/N	557/726	504/729
Responder, % [95 % KI] ¹	76,7 [73,5; 79,7]	69,1 [65,7; 72,4]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,6 [3,0; 12,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,48 [1,17; 1,88]	
p-Wert ⁴	0,001	
¹) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵) Das genaue Vorgehen zu den Analysen mit vollständigen Fällen bzw. in der ITT-Population ist in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, N - Anzahl ausgewerteter Patienten		

Patienten, bei denen mehrere aufeinanderfolgende Chemotherapiezyklen geplant waren, konnten auch nach dem ersten Chemotherapiezyklus in der Studie verbleiben, solange sie auch weiterhin die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllten. Je nach Patient wurden hierbei bis zu 8 Zyklen durchgeführt, im Rahmen dieses Dokuments werden jedoch nur die Ergebnisse der ersten 4 Zyklen dargestellt, da die geringen Patientenzahlen in den Zyklen 5-8 keine valide Aussage mehr zur Wirksamkeit von NEPA im Vergleich zu Palonosetron ermöglichen.

Die Auswertung des Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" in der Multizyklus-Extensionsphase wurde in einer leicht modifizierten FAS-Population (FAS Extension) durchgeführt.

Wie Tabelle 4-19 zeigt, lag der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der Gesamtphase der Zyklen 2-4 unter NEPA konstant etwa bei 80%. Im Vergleich hierzu wurden unter Palonosetron nur etwa bei 67-75% der Patienten vollständigem Ansprechen in den Zyklen 2-4 beobachtet. Dies entspricht statistisch signifikanten, absoluten Verbesserungen der Ansprechraten von 13,6%, 13,5% und 9,2% in den Zyklen 2, 3 und 4.

In konsistenter Weise zu den Ergebnissen der jeweiligen Gesamtphase waren auch die Ansprechraten in akuter und verzögerter Phase der Zyklen 2-4 konstant höher im NEPA-Arm als im Palonosetron-Arm.

Tabelle 4-19: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason		ARD (NEPA - Palonosetron)
	Responder		Responder		% [95 % KI] ²
	n/N	% [95 % KI] ¹	n/N	% [95 % KI] ¹	
Zyklus 2					
Gesamte Phase	510/635	80,3 [77,0; 83,2]	434/651	66,7 [63,0; 70,2]	13,6 [8,8; 18,4]
Akute Phase	571/635	89,9 [87,3; 92,0]	545/651	83,7 [80,7; 86,4]	6,2 [2,5; 9,9]
Verzögerte Phase	519/635	81,7 [78,5; 84,5]	448/651	68,8 [65,2; 72,3]	12,9 [8,2; 17,5]
Zyklus 3					
Gesamte Phase	501/598	83,8 [80,6; 86,5]	426/606	70,3 [66,5; 73,8]	13,5 [8,8; 18,1]
Akute Phase	548/598	91,6 [89,1; 93,6]	508/606	83,8 [80,7; 86,5]	7,8 [4,1; 11,5]
Verzögerte Phase	509/598	85,1 [82,0; 87,7]	451/606	74,4 [70,8; 77,7]	10,7 [6,2; 15,2]
Zyklus 4					
Gesamte Phase	462/551	83,8 [80,5; 86,7]	418/560	74,6 [70,9; 78,1]	9,2 [4,4; 13,9]
Akute Phase	504/551	91,5 [88,8; 93,5]	486/560	86,8 [83,7; 89,3]	4,7 [1,0; 8,4]
Verzögerte Phase	471/551	85,5 [82,3; 88,2]	433/560	77,3 [73,7; 80,6]	8,2 [3,6; 12,7]
¹) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, N - Anzahl ausgewerteter Patienten					

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" werden in gleichem Maße durch seine Einzelkomponenten getrieben. Dies ergibt sich durch den Vergleich der in diesem Endpunkt kombinierten Einzelereignisse "Kein Erbrechen" und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" (vgl. Abschnitte 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.3). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Einzelereignisse, so bewegt sich der Anteil der Responder in der Gesamtphase unter NEPA im Bereich von 79,8-84,0% und unter Palonosetron im Bereich von 72,1-79,0%. Der Therapieeffekt ist zudem in allen Einzelendpunkten gleichgerichtet.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.2 Kein Erbrechen – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von "Kein Erbrechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Analyse dieses Endpunktes als Non-Responder gewertet. Konnte jedoch das Auftreten von Erbrechen in der jeweiligen Phase aufgrund ggf. vorliegender teilweiser Daten sicher ausgeschlossen werden, wurde der Patient als Responder gewertet.</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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Erbrechen" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	578	523
Responder, % [95 % KI] ¹	79,8 [76,8; 82,6]	72,1 [68,8; 75,3]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,7 [3,3; 12,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,55 [1,21; 1,99]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,08 [1,02; 1,14]	
p-Wert ⁴	<0,001	
Akute Phase		
Responder, n	658	633
Responder, % [95 % KI] ¹	90,9 [88,6; 92,8]	87,3 [84,7; 89,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	3,6 [0,4; 6,8]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,47 [1,05; 2,06]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,03 [1,00; 1,06]	
p-Wert ⁴	0,025	
Verzögerte Phase		
Responder, n	592	548
Responder, % [95 % KI] ¹	81,8 [78,8; 84,4]	75,6 [72,3; 78,6]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,2 [2,0; 10,4]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,46 [1,13; 1,89]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [1,02; 1,13]	
p-Wert ⁴	0,004	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - Full analysis set		

Die Analyse des Anteils der Patienten ohne Erbrechen während des ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

Über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet waren 578 Patienten (79,8%) in der NEPA-Gruppe und 523 Patienten (72,1%) in der Palonosetron-Gruppe als Responder zu werten, d. h. bei diesen Patienten trat in der gesamten Phase kein Erbrechen auf. Dies entspricht einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA im Vergleich zu Palonosetron von 7,7% (95% KI: 3,3%; 12,1%). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant (OR [95% KI]: 1,55 [1,21; 1,99], $p < 0,001$).

Ebenso war auch der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in akuter und in verzögerter Phase unter NEPA statistisch signifikant niedriger als unter Palonosetron (ARD [95% KI]: 3,6% [0,4%; 6,8%] bzw. 6,2% [2,0%; 10,4%]).

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Kein Erbrechen" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Möglichkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.3 Kein Einsatz von Rescue-Medikation – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in der akuten (0-24h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Analyse dieses Endpunktes als Non-Responder gewertet. Konnte jedoch der Einsatz von Rescue-Medikation in der jeweiligen Phase aufgrund ggf. vorliegender teilweiser Daten sicher ausgeschlossen werden, wurde der Patient als Responder gewertet.</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	608	573
Responder, % [95 % KI] ¹	84,0 [81,1; 86,5]	79,0 [75,9; 81,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	4,9 [0,9; 8,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,41 [1,07; 1,85]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,05 [1,00; 1,10]	
p-Wert ⁴	0,014	
Akute Phase		
Responder, n	677	669
Responder, % [95 % KI] ¹	93,5 [91,5; 95,1]	92,3 [90,1; 94,0]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	1,2 [-1,4; 3,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,21 [0,81; 1,83]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,01 [0,99; 1,04]	
p-Wert ⁴	0,350	
Verzögerte Phase		
Responder, n	621	584
Responder, % [95 % KI] ¹	85,8 [83,0; 88,1]	80,6 [77,5; 83,3]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,2 [1,4; 9,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,47 [1,11; 1,95]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,05 [1,01; 1,10]	
p-Wert ⁴	0,007	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

Die Analyse des Anteils der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation während des ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

Insgesamt wurde über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus lediglich von 16,0% der Patienten im NEPA-Arm und von 21,0% der Patienten im Palonosetron-Arm mindestens eine Form der Rescue-Medikation eingesetzt. Der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation war somit unter NEPA um 4,9% (95% KI: 0,9%; 8,9%) niedriger als unter Palonosetron. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95% KI]: 1,41 [1,07; 1,85], $p=0,014$).

Der Unterschied in der gesamten Phase war hierbei insbesondere auf die weniger häufige Anwendung der Rescue-Medikation unter NEPA in der verzögerten Phase zurückzuführen (ARD [95% KI]: 5,2% [1,4%; 9,1%]), während in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation etwa gleich war (ARD [95% KI]: 1,2% [-1,4%; 3,9%]). Insgesamt wurde in der akuten Phase jedoch auch nur bei etwa 7% der Patienten in beiden Armen mindestens eine Rescue-Medikation angewendet, und damit deutlich weniger als in der verzögerten und der gesamten Phase.

Die Anwendung von Rescue-Medikation wurde auch in den anschließenden Chemotherapiezyklen grundsätzlich erfasst, eine weitergehende statistische Auswertung, d. h. insbesondere ein Gruppenvergleich erfolgte jedoch nicht. Auch eine Differenzierung der einzelnen Phasen des jeweiligen Chemotherapiezyklus erfolgte nicht. Die Ergebnisse für die Zyklen 2-4 sind in Tabelle 4-26 dargestellt; hierfür ausgewertet wurde eine für die Multizyklusanalyse leicht modifizierte FAS-Population (FAS Extension).

Die Ergebnisse der Multizyklusanalyse zeigen, dass der Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation im NEPA-Arm über die Zyklen 2-4 konstant bei etwa 88% liegt. Der Anteil der Responder im Palonosetron-Arm wiederum ist in allen untersuchten Zyklen niedriger und bewegt sich im Bereich von 78-84%.

Tabelle 4-26: Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason	
	Responder		Responder	
	n/N	%	n/N	%
Zyklus 2	561/635	88,3	509/651	78,2
Zyklus 3	530/598	88,6	503/606	83,0
Zyklus 4	488/551	88,6	469/560	83,8
N - Anzahl ausgewerteter Patienten				

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" durchgeführt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.4 Keine bedeutende Übelkeit – 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 "Keine bedeutende Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h). Keine bedeutende Übelkeit war hierbei definiert als Intensität der Übelkeit von weniger als 25 mm auf der entsprechenden visuellen Analog-Skala. Dieser Grenzwert durfte an keinem Tag des jeweiligen Untersuchungszeitraums überschritten werden.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte für die Intensität der Übelkeit in der akuten Phase und in Zeiträumen vor bekannten Werten, wurden durch den ungünstigsten der verfügbaren Werte ersetzt, d. h. den höchsten Wert der Intensität, der in der gleichen Behandlungsgruppe im gleichen Zeitraum bei Patienten in der gleichen Altersklasse und Region in der ausgewerteten Population beobachtet wurde. Fehlende Werte nach mindestens einem bekannten Wert wurden durch den letzten bekannten Wert ersetzt (<i>last observation carried forward, LOCF</i>). Die Imputation der ungünstigsten Werte wurde nach LOCF durchgeführt. LOCF wurde jedoch nicht zwischen akuter und verzögerter Phase durchgeführt.</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine bedeutende Übelkeit" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" 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 "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	540	501
Responder, % [95 % KI] ¹	74,6 [71,3; 77,6]	69,1 [65,6; 72,4]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,5 [0,8; 10,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,32 [1,04; 1,66]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [1,01; 1,14]	
p-Wert ⁴	0,020	
Akute Phase		
Responder, n	632	637
Responder, % [95 % KI] ¹	87,3 [84,7; 89,5]	87,9 [85,3; 90,0]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	-0,6 [-4,0; 2,8]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	0,95 [0,69; 1,30]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	0,99 [0,96; 1,03]	
p-Wert ⁴	0,747	
Verzögerte Phase		
Responder, n	557	517
Responder, % [95 % KI] ¹	76,9 [73,7; 79,9]	71,3 [67,9; 74,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,6 [1,1; 10,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,35 [1,06; 1,71]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [1,01; 1,14]	
p-Wert ⁴	0,014	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

Die Auswertung des Anteils der Patienten ohne bedeutende Übelkeit wurde in der FAS-Population durchgeführt.

Über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet, trat bei 74,6 % (95 % KI: 71,3 %; 77,6 %) der Patienten im NEPA-Arm keine bedeutende Übelkeit auf, d.h. die Intensität der Übelkeit wurde von diesen Patienten mit weniger als 25 mm auf der entsprechenden VAS bewertet. Im Vergleich dazu berichteten nur 69,1 % (95 % KI: 65,6 %; 72,4 %) der Patienten im Palonosetron-Arm keine bedeutende Übelkeit, d.h. 5,5 % (95 % KI: 0,8 %; 10,1 %) weniger als im NEPA-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war hierbei signifikant (OR [95 % KI]: 1,32 [1,04; 1,66], p=0,020).

Der Unterschied im Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase des ersten Chemotherapiezyklus ist wahrscheinlich im Wesentlichen auf den Unterschied der Wirksamkeit in der verzögerten Phase zurückzuführen. Während in dieser Phase eine absolute Verbesserung des Anteils der Responder um 5,6 % (95 % KI: 1,1 %; 10,1 %) zu beobachten war, war in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit nahezu gleich (ARD [95 % KI]: -0,6 % [-4,0 %; 2,8 %]).

Wie die Multizyklusanalyse zeigt (siehe Tabelle 4-30), ist der Effekt von NEPA auf den Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit im Vergleich zu Palonosetron auch über mehrere aufeinanderfolgende Zyklen stabil. So wurde auch in der Gesamtphase der Zyklen 2-4 ein um etwa 5 % höherer Anteil an Respondern in der NEPA-Gruppe beobachtet als in der Palonosetron-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in den genannten Zyklen hierbei ebenfalls statistisch signifikant.

Konsistent zu Zyklus 1 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtphase der Zyklen 2-4 wahrscheinlich überwiegend auf Unterschiede in der verzögerte Phase zurückzuführen, da der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit auch in der jeweiligen akuten Phase bei beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich ist.

Grundlage der Auswertung war eine für die Multizyklusanalyse leicht modifizierte FAS-Population (FAS Extension).

Tabelle 4-30: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason		ARD (NEPA - Palonosetron)
	Responder n/N	% [95 % KI] ¹	Responder n/N	% [95 % KI] ¹	% [95 % KI] ²
Zyklus 2					
Gesamte Phase	491/635	77,3 [73,9; 80,4]	466/651	71,6 [68,0; 74,9]	5,7 [1,0; 10,5]
Akute Phase	564/635	88,8 [86,1; 91,0]	568/651	87,3 [84,5; 89,6]	1,6 [-2,0; 5,1]
Verzögerte Phase	505/635	79,5 [76,2; 82,5]	482/651	74,0 [70,5; 77,3]	5,5 [0,9; 10,1]
Zyklus 3					
Gesamte Phase	469/598	78,4 [75,0; 81,5]	444/606	73,3 [69,6; 76,6]	5,2 [0,3; 10,0]
Akute Phase	533/598	89,1 [86,4; 91,4]	528/606	87,1 [84,2; 89,6]	2,0 [-1,7; 5,7]
Verzögerte Phase	477/598	79,8 [76,4; 82,8]	457/606	75,4 [71,8; 78,7]	4,4 [-0,4; 9,0]
Zyklus 4					
Gesamte Phase	442/551	80,2 [76,7; 83,3]	421/560	75,2 [71,4; 78,6]	5,0 [0,1; 9,9]
Akute Phase	503/551	91,3 [88,6; 93,4]	498/560	88,9 [86,1; 91,3]	2,4 [-1,2; 5,9]
Verzögerte Phase	450/551	81,7 [78,2; 84,7]	428/560	76,4 [72,7; 79,8]	5,2 [0,5; 10,0]
¹) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, N - Anzahl ausgewerteter Patienten					

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.5 Vollständiger Schutz – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von "Vollständiger Schutz"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120 h). Vollständiger Schutz war hierbei definiert als kein Erbrechen, keine bedeutende Übelkeit (VAS <25 mm) und kein Einsatz von Rescue-Medikation. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Die Ersetzung von fehlenden Werten erfolgte nach den Regeln der kombinierten Einzelendpunkte (siehe Tabelle 4-20, Tabelle 4-23 und Tabelle 4-27).</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiger Schutz" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	462	420
Responder, % [95 % KI] ¹	63,8 [60,2; 67,2]	57,9 [54,3; 61,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,9 [0,9; 10,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,29 [1,04; 1,60]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,09 [1,00; 1,18]	
p-Wert ⁴	0,020	
Akute Phase		
Responder, n	596	588
Responder, % [95 % KI] ¹	82,3 [79,4; 84,9]	81,1 [78,1; 83,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	1,2 [-2,8; 5,2]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,09 [0,83; 1,43]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,01 [0,97; 1,06]	
p-Wert ⁴	0,528	
Verzögerte Phase		
Responder, n	487	437
Responder, % [95 % KI] ¹	67,3 [63,8; 70,6]	60,3 [56,7; 63,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	7,0 [2,0; 11,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,36 [1,10; 1,69]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,11 [1,03; 1,20]	
p-Wert ⁴	0,005	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - Full analysis set		

Die Analyse des Anteils der Patienten mit vollständigem Schutz während des ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

Über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet, wurde vollständiger Schutz, d.h. kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation und keine bedeutende Übelkeit, bei 63,8 % (95 % KI: 60,2 %; 67,2 %) Patienten unter NEPA erreicht. Der Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz in der Palonosetron-Gruppe lag hingegen nur bei 57,9 % (95 % KI: 54,3 %; 61,5 %). Dies entspricht einer absoluten Verbesserung des Anteils der Patienten mit vollständigem Schutz durch NEPA von 5,9 % (95 % KI: 0,9 %; 10,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,29 [1,04; 1,60], $p=0,020$).

Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen spiegelt sich insbesondere auch in der verzögerten Phase wieder. Die absolute Verbesserung des Anteils der Responder betrug hier 7,0 % (95 % KI: 2,0 %; 11,9 %) und war ebenfalls statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,36 [1,10; 1,69], $p=0,005$). Im Gegensatz dazu war der Anteil der Responder in der akuten Phase nahezu gleich; der Unterschied betrug 1,2 % (95 % KI: -2,8 %; 5,2 %) und war nicht statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,09 [0,83; 1,43], $p=0,528$).

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts "Vollständiger Schutz" werden in gleichem Maße durch seine Einzelkomponenten getrieben. Dies ergibt sich durch den Vergleich der in diesem Endpunkt kombinierten Einzelereignisse "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine signifikante Übelkeit" (vgl. Abschnitte 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.4). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Einzelereignisse, so bewegt sich der Anteil der Responder in der Gesamtphase unter NEPA im Bereich von 74,6-84,0 % und unter Palonosetron im Bereich von 69,1-79,0 %. Der Therapieeffekt ist zudem in allen Einzelendpunkten gleichgerichtet.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Vollständiger Schutz" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren

weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.6 Keine Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von "Keine Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten ohne Übelkeit in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h). Keine Übelkeit war hierbei definiert als Intensität der Übelkeit von weniger als 5 mm auf der entsprechenden visuellen Analog-Skala. Dieser Grenzwert durfte an keinem Tag des jeweiligen Untersuchungszeitraums überschritten werden.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte für die Intensität der Übelkeit in der akuten Phase und in Zeiträumen vor bekannten Werten wurden durch den ungünstigsten der verfügbaren Werte ersetzt, d. h. den höchsten Wert der Intensität, der in der gleichen Behandlungsgruppe im gleichen Zeitraum bei Patienten in der gleichen Altersklasse und Region in der ausgewerteten Population beobachtet wurde. Fehlende Werte nach mindestens einem bekannten Wert wurden durch den letzten bekannten Wert ersetzt (<i>last observation carried forward, LOCF</i>). Die Imputation der ungünstigsten Werte wurde nach LOCF durchgeführt. LOCF wurde jedoch nicht zwischen akuter und verzögerter Phase durchgeführt.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine Übelkeit" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	364	342
Responder, % [95 % KI] ¹	50,3 [46,6; 53,9]	47,2 [43,6; 50,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	3,1 [-2,0; 8,2]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,13 [0,92; 1,39]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,06 [0,95; 1,17]	
p-Wert ⁴	0,238	
Akute Phase		
Responder, n	510	508
Responder, % [95 % KI] ¹	70,4 [67,0; 73,7]	70,1 [66,6; 73,3]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	0,4 [-4,3; 5,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,02 [0,81; 1,28]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,00 [0,94; 1,07]	
p-Wert ⁴	0,861	
Verzögerte Phase		
Responder, n	386	359
Responder, % [95 % KI] ¹	53,3 [49,7; 56,9]	49,5 [45,9; 53,1]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	3,8 [-1,3; 8,9]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,16 [0,95; 1,43]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [0,96; 1,18]	
p-Wert ⁴	0,149	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - Full analysis set		

Die Analyse des Anteils der Patienten ohne Übelkeit während des ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

In der Studie NETU-08-18 berichteten in der gesamten Phase des ersten Chemotherapiezyklus 50,3 % (95 % KI: 46,6 %; 53,9 %) der Patienten im NEPA-Arm und 47,2 % (95 % KI: 43,6 %; 50,8 %) der Patienten im Palonosetron-Arm keine Übelkeit, d. h. sie bewerteten die Intensität der Übelkeit im genannten Zeitraum mit weniger als 5 mm auf der entsprechenden VAS. Damit war der Anteil der Patienten ohne Übelkeit unter NEPA leicht höher als unter Palonosetron (ARD [95 % KI]: 3,1 % [-2,0 %; 8,2 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,13 [0,92; 1,39], $p=0,238$).

Wie auch bereits im vorangegangenen Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der gesamten Phase wahrscheinlich überwiegend auf die unterschiedliche Wirksamkeit in der verzögerten Phase zurückzuführen. Ebenso wie in der gesamten Phase war auch in der verzögerten Phase der Anteil der Patienten ohne Übelkeit im NEPA-Arm höher als im Palonosetron-Arm (ARD [95 % KI]: 3,8 % [-1,3 %; 8,9 %]). In der akuten Phase wiederum war der Anteil der Responder nahezu ausgeglichen (ARD [95 % KI]: 0,4 % [-4,3 %; 5,1 %]). In beiden Phasen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,861$ (akut) bzw. $p=0,149$ (verzögert)).

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Keine Übelkeit" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-

induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.7 Vollständige Kontrolle – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von "Vollständige Kontrolle"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten mit vollständiger Kontrolle in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120h). Vollständige Kontrolle war hierbei definiert als kein Erbrechen, keine Übelkeit (VAS <5 mm) und kein Einsatz von Rescue-Medikation. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Die Ersetzung von fehlenden Werten erfolgte nach den Regeln der kombinierten Einzelendpunkte (siehe Tabelle 4-20, Tabelle 4-23 und Tabelle 4-34).</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständige Kontrolle" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Vollständige Kontrolle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
Responder, n	350	319
Responder, % [95 % KI] ¹	48,3 [44,7; 52,0]	44,0 [40,4; 47,6]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	4,3 [-0,8; 9,4]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,19 [0,97; 1,47]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,08 [0,97; 1,21]	
p-Wert ⁴	0,095	
Akute Phase		
Responder, n	497	492
Responder, % [95 % KI] ¹	68,6 [65,2; 71,9]	67,9 [64,4; 71,2]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	0,8 [-4,0; 5,6]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,04 [0,83; 1,30]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,01 [0,94; 1,08]	
p-Wert ⁴	0,730	
Verzögerte Phase		
Responder, n	373	340
Responder, % [95 % KI] ¹	51,5 [47,9; 55,1]	46,9 [43,3; 50,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	4,6 [-0,5; 9,7]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,20 [0,98; 1,48]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,08 [0,98; 1,20]	
p-Wert ⁴	0,077	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - Full analysis set		

Die Analyse der Ergebnisse des Endpunkts "Vollständige Kontrolle" im ersten Zyklus der Chemotherapie wurde in der FAS-Population durchgeführt.

In der Gesamtphase des ersten Chemotherapiezyklus wurde bei 48,3 % (95 % KI: 44,7 %, 52,0 %) der Patienten im NEPA-Arm und bei 44,0 % (95 % KI: 40,4 %, 47,6 %) der Patienten im Palonosetron-Arm vollständiger Schutz, d.h. kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation und keine Übelkeit, erreicht. Dies entspricht einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate in der NEPA-Gruppe von 4,3 % (95 % KI: -0,8 %, 9,4 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,19 [0,97; 1,47], $p=0.095$).

Ebenso war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen weder in der akuten noch in der verzögerten Phase statistisch signifikant ($p=0,730$ bzw. $p=0,077$). In der verzögerten Phase wurde jedoch wie in der gesamten Phase eine leichte Erhöhung der Ansprechrate unter NEPA im Vergleich zu Palonosetron beobachtet (ARD [95 % KI]: 4,6 % [-0,5 %; 9,7 %]). In der akuten Phase wiederum waren die Ansprechraten in den beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD [95 % KI]: 0,8 % [-4,0 %; 5,6 %]).

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts "Vollständige Kontrolle" werden in nahezu gleichem Maße durch seine Einzelkomponenten getrieben. Dies ergibt sich durch den Vergleich der in diesem Endpunkt kombinierten Einzelereignisse "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine Übelkeit" (vgl. Abschnitte 4.3.1.3.1.2, 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.5). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Einzelereignisse, so bewegt sich der Anteil der Responder in der Gesamtphase unter NEPA im Bereich von 50,3-84,0 % und unter Palonosetron im Bereich von 47,2-79,0 %. Die im Vergleich zu den beiden anderen kombinierten Endpunkten "Vollständiges Ansprechen" und "Vollständiger Schutz" größere Spannweite der Ansprechraten, lässt sich durch das äußerst stringente Ansprechkriterium im Endpunkt "Keine Übelkeit" erklären. Diese Komponente besitzt daher einen leicht höheren Einfluss auf die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes als die beiden anderen Komponenten. Der Therapieeffekt ist erneut in allen Einzelendpunkten gleichgerichtet.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Vollständige Kontrolle" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.8 Maximale Intensität der Übelkeit – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von "Maximale Intensität der Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Maximale Intensität der Übelkeit in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h). In der verzögerten und der gesamten Phase, in der mehrere Erhebungen zur Intensität der Übelkeit zur Verfügung standen, wurde die höchste im jeweiligen Zeitraum gemessene Intensität als maximale Intensität gewertet.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte für die Intensität der Übelkeit in der akuten Phase und in Zeiträumen vor bekannten Werten, wurden durch den ungünstigsten der verfügbaren Werte ersetzt, d. h. den höchsten Wert der Intensität, der in der gleichen Behandlungsgruppe im gleichen Zeitraum bei Patienten in der gleichen Altersklasse und Region in der ausgewerteten Population beobachtet wurde. Fehlende Werte nach mindestens einem bekannten Wert wurden durch den letzten bekannten Wert ersetzt (<i>last observation carried forward, LOCF</i>). Die Imputation der ungünstigsten Werte wurde nach LOCF durchgeführt. LOCF wurde jedoch nicht zwischen akuter und verzögerter Phase durchgeführt.</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Maximale Intensität der Übelkeit" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Maximale Intensität der Übelkeit" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für "Maximale Intensität der Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
Gesamte Phase		
N	724	725
Mittelwert [Standardabweichung]	16,7 [24,09]	21,0 [28,28]
Median [Minimum; Maximum]	4,0 [0; 100]	6,0 [0; 100]
Mittelwertsunterschied ¹ [Standardfehler]	-4,3 [1,38]	
p-Wert ²	0,064	
Akute Phase		
N	724	725
Mittelwert [Standardabweichung]	8,7 [17,36]	9,2 [19,65]
Median [Minimum; Maximum]	1,0 [0; 98]	1,0 [0; 99]
Mittelwertsunterschied ¹ [Standardfehler]	-0,5 [0,97]	
p-Wert ²	0,937	
Verzögerte Phase		
N	724	725
Mittelwert [Standardabweichung]	15,2 [22,99]	19,4 [27,07]
Median [Minimum; Maximum]	3,0 [0; 100]	5,0 [0; 100]
Mittelwertsunterschied ¹ [Standardfehler]	-4,2 [1,32]	
p-Wert ²	0,032	
¹) NEPA + Dexamethason - Palonosetron + Dexamethason ²) p-Wert aus stratifiziertem Wilcoxon-Rangsummen-Test (Van-Elteren-Test), stratifiziert nach Altersklasse und Region Die Intensität der Übelkeit ist in mm VAS (visuelle Analogskala) angegeben. FAS - Full analysis set		

Die Auswertung der maximalen Intensität im ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

Sowohl in der gesamten als auch in der verzögerten Phase war die maximale Intensität der Übelkeit unter NEPA niedriger als unter Palonosetron (Mittelwertsunterschied: $-4,3 \pm 1,38$ mm VAS (gesamt) bzw. $-4,2 \pm 1,32$ mm VAS (verzögert)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch nur in der verzögerten Phase ($p=0,032$) und nicht in der gesamten Phase ($p=0,064$) statistisch signifikant.

In der akuten Phase des ersten Chemotherapiezyklus war die maximale Intensität der Übelkeit in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (Mittelwertsunterschied: $-0,5 \pm 0,97$ mm VAS. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,937$).

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Maximale Intensität der Übelkeit" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.9 Zeit bis zur ersten emetischen Episode – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von "Zeit bis zur ersten emetischen Episode"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Zeit bis zum Auftreten der ersten emetischen Episode.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte wurden nach dem <i>Worst-Case</i>-Prinzip ersetzt, d. h. es wurde die kürzeste Zeit bis zum Ereignis angenommen, die in der gleichen Behandlungsgruppe bei Patienten der gleichen Altersklasse und Region in der Auswertungspopulation aufgetreten war. Patienten ohne Ereignis während der Beobachtungsphase (0-120h) wurden zum Ende der Beobachtungsphase zensiert, d. h. 120h nach Beginn der Chemotherapie.</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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS			
Intervention	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason	
N	724		725	
Stunde	Patienten mit emetischer Episode	Kaplan-Meier-Schätzer	Patienten mit emetischer Episode	Kaplan-Meier-Schätzer
2	0	0,000	5	0,007
4	2	0,003	8	0,011
6	20	0,028	16	0,022
8	35	0,048	44	0,061
10	38	0,052	57	0,079
12	44	0,061	63	0,087
24	66	0,091	92	0,127
48	103	0,142	152	0,210
72	135	0,186	187	0,258
96	143	0,198	195	0,269
120	146	0,202	202	0,279
25 %-Perzentil [95 % KI]	Nicht erreicht		69,6 [53,9; -]	
50 %-Perzentil [95 % KI]	Nicht erreicht		Nicht erreicht	
HR [95 % KI] ¹	0,674 [0,545; 0,835]			
p-Wert ²	<0,001			
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) Zweiseitiger Log-Rang-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region 25 %- und 50 %-Perzentil sind in Stunden angegeben. KI - Konfidenzintervall, HR - Hazard Ratio, FAS - Full analysis set				

Die Zeit bis zur ersten emetischen Episode im ersten Chemotherapiezyklus wurde in der FAS-Population analysiert. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

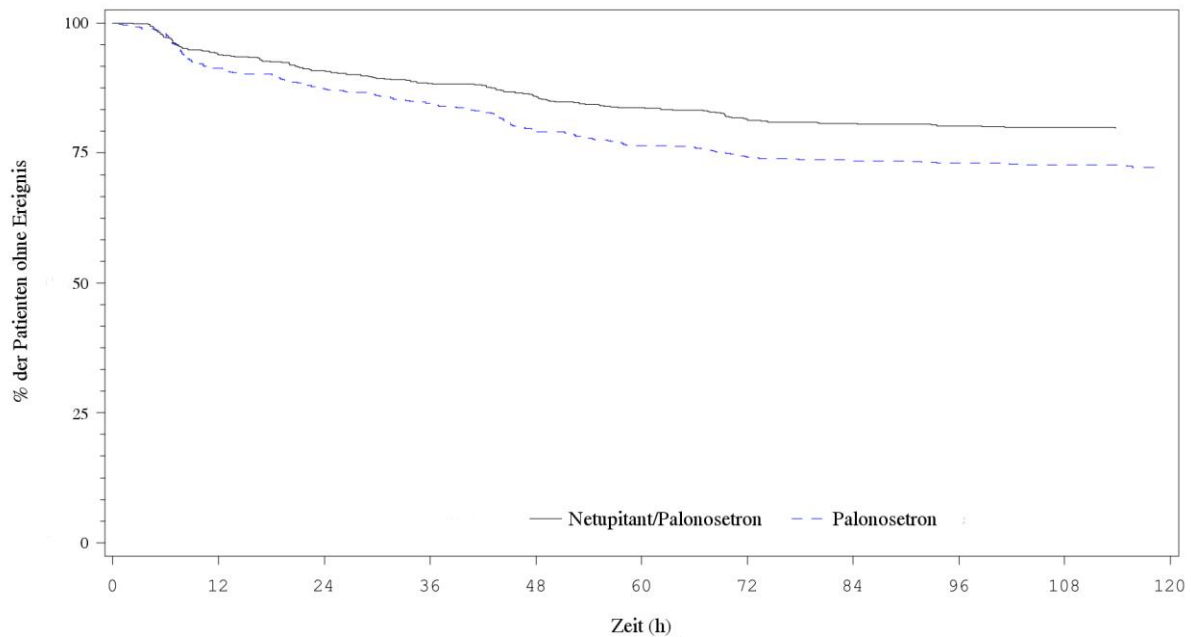


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten emetischen Episode
Die Zeichnung der Kurven erfolgt jeweils bis zum letzten aufgetretenen Ereignis.

Die Zeit bis zur ersten emetischen Episode war in der NEPA-Gruppe signifikant länger als in der Palonosetron-Gruppe ($p < 0,001$). Das relative Risiko für das Auftreten einer emetischen Episode (HR gegenüber Palonosetron) betrug 0,674 (95 % KI: 0,545; 0,835). Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 33 %.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der

Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.10 Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte wurden nach dem <i>Worst-Case</i>-Prinzip ersetzt, d. h. es wurde die kürzeste Zeit bis zum Ereignis angenommen, die in der gleichen Behandlungsgruppe bei Patienten der gleichen Altersklasse und Region in der Auswertungspopulation aufgetreten war. Patienten ohne Ereignis während der Beobachtungsphase (0-120h) wurden zum Ende der Beobachtungsphase zensiert, d. h. 120h nach Beginn der Chemotherapie.</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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS			
	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason	
Intervention				
N	724		725	
Stunde	Patienten mit Einsatz von Rescue-Medikation	Kaplan-Meier-Schätzer	Patienten mit Einsatz von Rescue-Medikation	Kaplan-Meier-Schätzer
2	2	0,003	3	0,004
4	3	0,004	3	0,004
6	11	0,015	14	0,019
8	19	0,026	18	0,025
10	27	0,037	26	0,036
12	31	0,043	31	0,043
24	47	0,065	56	0,077
48	77	0,106	105	0,145
72	105	0,145	136	0,188
96	112	0,155	147	0,203
120	116	0,160	152	0,210
25 %-Perzentil [95 % KI]	Nicht erreicht		Nicht erreicht	
50 %-Perzentil [95 % KI]	Nicht erreicht		Nicht erreicht	
HR [95 % KI] ¹	0,741 [0,582; 0,944]			
p-Wert ²	0,015			
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) Zweiseitiger Log-Rang-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region 25 %- und 50 %-Perzentil sind in Stunden angegeben. KI - Konfidenzintervall, HR - Hazard Ratio, FAS - Full analysis set				

Die Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation im ersten Chemotherapiezyklus wurde in der FAS-Population analysiert. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

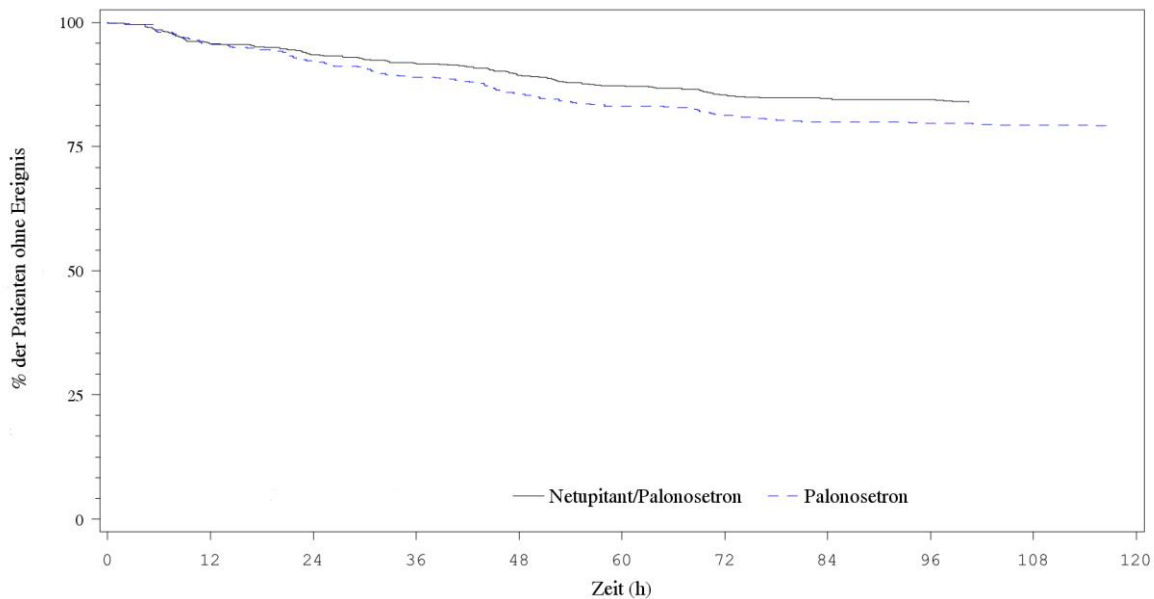


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation
Die Zeichnung der Kurven erfolgt jeweils bis zum letzten aufgetretenen Ereignis.

Die Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation war in der NEPA-Gruppe signifikant länger als in der Palonosetron-Gruppe ($p=0,015$). Das relative Risiko für den Einsatz von Rescue-Medikation (HR gegenüber Palonosetron) betrug 0,741 (95 % KI: 0,582; 0,944]. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 26 %.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der

Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.11 Zeit bis zum Scheitern der Behandlung – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Zeit bis zum Scheitern der Behandlung. Als Scheitern der Behandlung war hierbei definiert das Auftreten von Erbrechen oder der Einsatz von Rescue-Medikation, je nachdem was zuerst auftrat. Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-15.</p> <p>Fehlende Werte wurden nach dem <i>Worst-Case</i>-Prinzip ersetzt, d. h. es wurde die kürzeste Zeit bis zum Ereignis angenommen, die in der gleichen Behandlungsgruppe bei Patienten der gleichen Altersklasse und Region in der Auswertungspopulation aufgetreten war. Patienten ohne Ereignis während der Beobachtungsphase (0-120h) wurden zum Ende der Beobachtungsphase zensiert, d. h. 120h nach Beginn der Chemotherapie. Die Zeit bis zum Scheitern der Behandlung wurde erst nach Ersetzung fehlender Werte bestimmt.</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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS			
	NEPA + Dexamethason		Palonosetron + Dexamethason	
Intervention				
N	724		725	
Stunde	Patienten mit gescheiterter Behandlung	Kaplan-Meier-Schätzer	Patienten mit gescheiterter Behandlung	Kaplan-Meier-Schätzer
2	2	0,003	6	0,008
4	4	0,006	9	0,012
6	24	0,033	22	0,030
8	42	0,058	47	0,065
10	48	0,066	63	0,087
12	55	0,076	71	0,098
24	84	0,116	109	0,150
48	131	0,181	181	0,250
72	172	0,238	221	0,305
96	181	0,250	234	0,323
120	186	0,257	242	0,334
25 %-Perzentil [95 % KI]	95,0 [68,4; -]		48,7 [44,3; 66,2]	
50 %-Perzentil [95 % KI]	Nicht erreicht		Nicht erreicht	
HR [95 % KI] ¹	0,720 [0,595; 0,872]			
p-Wert ²	<0,001			
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) Zweiseitiger Log-Rang-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region 25 %- und 50 %-Perzentil sind in Stunden angegeben. KI - Konfidenzintervall, HR - Hazard Ratio, FAS - Full analysis set				

Die Zeit bis zum Scheitern der Behandlung im ersten Chemotherapiezyklus wurde in der FAS-Population analysiert. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

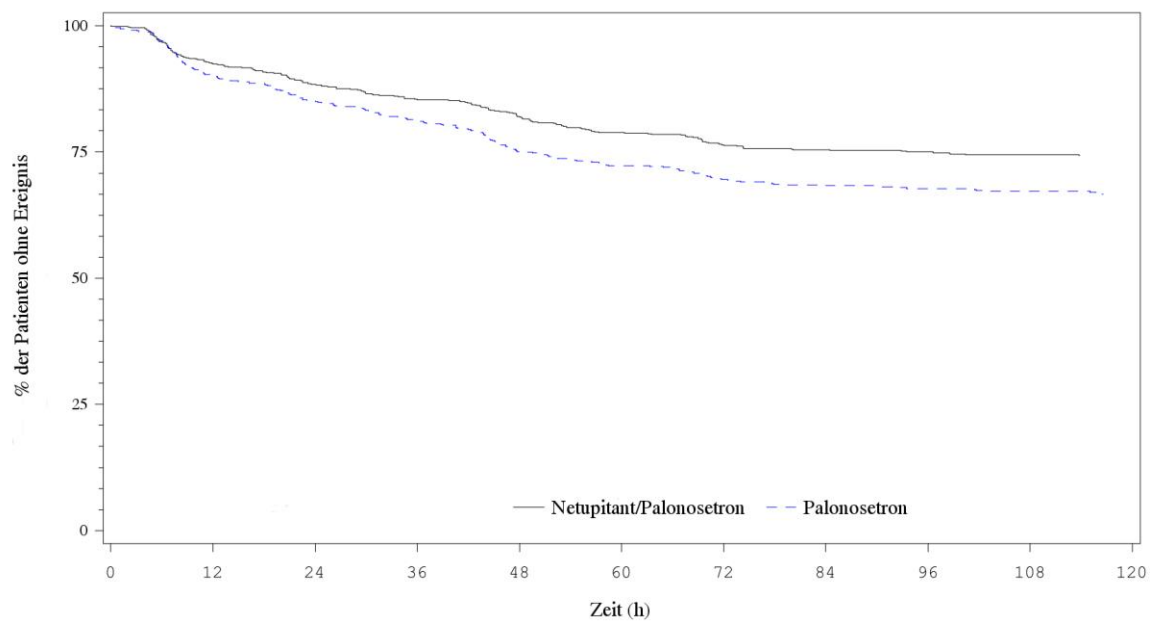


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Scheitern der Behandlung
Die Zeichnung der Kurven erfolgt jeweils bis zum letzten aufgetretenen Ereignis.

Die Zeit bis zum Scheitern der Behandlung war in der NEPA-Gruppe signifikant länger als in der Palonosetron-Gruppe ($p < 0,001$). Das relative Risiko des Scheiterns der Behandlung (HR gegenüber Palonosetron) betrug 0,720 (95 % KI: 0,595; 0,872]. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 28 %.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" durchgeführt. Zudem wurde der Endpunkt nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren

weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil Patienten, bei denen während der ersten 120 Stunden der Behandlung kein Einfluss der Behandlung auf den Alltag zu beobachten war (<i>no impact in daily life</i>, NIDL).</p> <p>Der Einfluss der Behandlung wurde mit Hilfe des Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogens bestimmt. Als "Kein Einfluss auf den Alltag" (NIDL) wurde ein Gesamt-FLIE-Score von mehr als 108 Punkten bzw. Domänen-Scores von mehr als 54 Punkten gewertet.</p> <p>Der FLIE-Fragebogen wurde den Patienten ausschließlich an Tag 1 des ersten Zyklus in Papierform übergeben. Die Patienten wurden instruiert den Fragebogen an Tag 6 auszufüllen und damit den Einfluss von Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 120 Stunden nach Anwendung der Chemotherapie zu reflektieren. Die FLIE-Scores wurden anschließend entsprechend der Angaben des Patienten in das eCRF eingetragen.</p> <p>Beim FLIE-Fragebogen handelt es sich um einen Selbstbewertungsfragebogen, der spezifisch für Übelkeit und Erbrechen ist. Er besteht aus 2 Domänen ("Übelkeit" und "Erbrechen"), die sich wiederum aus jeweils 9 Items zusammensetzen. Die Items messen den Einfluss, den Übelkeit und Erbrechen auf verschiedene Aspekte des Alltags des Patienten haben. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 100 mm-VAS, die zusätzlich durch abgesetzte Markierungen in eine 7-Punkte-Skala unterteilt ist. Als Ankerpunkte dienen die Aussagen "keiner/keinesfalls" ("<i>none/not at all</i>") und "erheblich" ("<i>a great deal</i>"), die in manchen Items jedoch in umgekehrter Ausrichtung aufgebracht sind. Die Domänen-Scores wurden entsprechend des FLIE-Scoring- and-Administration-Manuals aus den Item-Scores gebildet, die Items flossen hierbei gleichrangig in den jeweiligen Domänenscore ein (ggf. umgekehrt, wenn die Skalenanker in umgekehrter Orientierung angebracht waren). Die zwei Domänen-Scores wurden schließlich zum Gesamt-Score aufsummiert. Höhere Scores zeigen hierbei einen geringeren Einfluss auf die Lebensqualität aufgrund von Übelkeit und Erbrechen an.</p> <p>Um die Domänen-Scores berechnen zu können, mussten mindestens 5 von 9 Items (d. h. >50% der Items) der jeweiligen Domäne beantwortet sein. Wenn fehlende Items vorlagen, wurde der Domänen-Score durch Multiplikation des durchschnittlichen Scores der beantworteten Items mit 9 berechnet. Um den Gesamt-FLIE-Score (d. h. die Summe aus Erbrechens- und Übelkeitsdomäne, entweder in mm oder in FLIE-Punkten) berechnen zu können, mussten mindestens 12 von 18 Items (d. h. ≥66% der Items) beantwortet sein und auch die beiden Domänen-Scores durften nicht als fehlend bewertet worden sein. Ergebnisse fehlender Einzel-Items wurden nicht ersetzt. Fehlende Domänen-Scores wurden nach dem <i>Worst-Case</i>-Prinzip ersetzt, d. h. es wurde der niedrigste Wert angenommen, der in der gleichen Behandlungsgruppe bei allen Patienten der gleichen Altersgruppe und Region in der jeweiligen Auswertungspopulation aufgetreten war. Der Gesamt-FLIE-Score wurde nach Imputation fehlender Werte berechnet.</p> <p>Da Fälle auftreten konnten, in denen ein Befragter ein oder mehrere Items fehlerhaft beantwortet haben könnte, da die Skalenanker bei den Fragen 3, 6, 11, 15 und 18 in umgekehrter Ausrichtung zu den übrigen Fragen vorlagen, konnte eine Antwort auf die entsprechenden Fragen dann als ungültig gewertet werden, wenn der Fragen-Score um ±50 mm oder mehr vom mittleren Score der übrigen Items der gleichen Skala (mit Ausnahme der Fragen 3, 6, 11, 15 und 18) abwich.</p> <p>Entsprechend des FLIE-Scoring-and-Administration-Manuals werden in solchen Fällen die Item-, Domänen- und Gesamt-Scores berechnet und berichtet "<i>as is</i>", d. h. unter Verwendung des Wertes, der vom Befragten angegeben wurde. Traten die Fehler häufiger auf als erwartet (d. h. ≥10%), sollte eine Sensitivitätsanalyse zur Analyse des Einflusses dieser Fehler durchgeführt werden, bei der die ungültigen Items als fehlende Daten in die Analyse eingingen.</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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: FAS	
	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
N	724	725
FLIE Gesamt		
Patienten mit NIDL, n	568	523
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	78,5 [75,3; 81,3]	72,1 [68,8; 75,3]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,3 [1,9; 10,7]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,43 [1,12; 1,83]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [1,02; 1,13]	
p-Wert ⁴	0,005	
Domäne "Übelkeit"		
Patienten mit NIDL, n	518	477
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	71,5 [68,2; 74,7]	65,8 [62,3; 69,2]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,8 [1,0; 10,5]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,33 [1,06; 1,67]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,07 [1,00; 1,14]	
p-Wert ⁴	0,015	
Domäne "Erbrechen"		
Patienten mit NIDL, n	652	612
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	90,1 [87,7; 92,0]	84,4 [81,6; 86,9]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,6 [2,2; 9,1]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,71 [1,24; 2,37]	
RR [95 % KI] ^{3,5}	1,06 [1,02; 1,10]	
p-Wert ⁴	0,001	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Post-hoc berechnet FLIE - Functional Living Index-Emesis, NIDL - Kein Einfluss im Alltag (No Impact in Daily Life), KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - Full analysis set		

Die Veränderung der Lebensqualität im ersten Chemotherapiezyklus gemessen mit dem FLIE-Fragebogen wurde in der FAS-Population ausgewertet.

Innerhalb des gesamten Behandlungszeitraums (0-120h) war der Anteil der Patienten mit NIDL (*no impact in daily life*) im Gesamt-FLIE-Score, d. h. bei denen Übelkeit und Erbrechen zu keiner Beeinflussung der täglichen Aktivitäten führte, im NEPA-Arm um 6,3 % (95 % KI: 1,9%; 10,7%) höher als im Palonosetron-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,43 [1,12; 1,83], $p=0,005$).

Die höhere Lebensqualität bei Patienten unter NEPA im Vergleich zu Palonosetron spiegelt sich auch in den Einzeldomänen "Übelkeit" und "Erbrechen" wieder. So war sowohl der in der Domäne "Übelkeit" als auch in der Domäne "Erbrechen" der Anteil der Patienten mit NIDL in der NEPA-Gruppe höher als in der Palonosetron-Gruppe (ARD: 5,8 % bzw. 5,6 %). Der Unterschied war in beiden Domänen statistisch signifikant ($p=0,015$ bzw. $p=0,001$).

Da der Anteil ungültiger Antworten im FLIE-Fragebogen (vgl. Tabelle 4-52) über 10 % lag, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der die ungültigen Items wie fehlende Werte behandelt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 4-55).

Tabelle 4-55: Endpunkt "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" - Sensitivitätsanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	724	725
FLIE Gesamt		
Patienten mit NIDL, n	593	555
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	81,9 [78,9; 84,5]	76,6 [73,3; 79,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	5,4 [1,2; 9,5]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,40 [1,08; 1,82]	
p-Wert ⁴	0,011	
Domäne "Übelkeit"		
Patienten mit NIDL, n	547	504
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	75,6 [72,3; 78,5]	69,5 [66,1; 72,8]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,0 [1,4; 10,6]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	1,38 [1,09; 1,75]	
p-Wert ⁴	0,008	
Domäne "Erbrechen"		
Patienten mit NIDL, n	687	641
Patienten mit NIDL, % [95 % KI] ¹	94,9 [93,0; 96,3]	88,4 [85,9; 90,5]
ARD, % [95 % KI] ^{2,3}	6,5 [3,7; 9,4]	
OR [95 % KI] ^{3,4}	2,52 [1,68; 3,79]	
p-Wert ⁴	<0,001	
¹⁾ 95 % KI nach Wilson-Score-Methode ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region FLIE - Functional Living Index-Emesis, NIDL - Kein Einfluss im Alltag (No Impact in Daily Life), KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio		

Der Endpunkt "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)" wurde nur im ersten Chemotherapiezyklus als eigenständiger Endpunkt erhoben, es werden daher keine Multizyklus-Ergebnisse dargestellt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.13 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 4-56: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Nach der ICH-Leitlinie CPMP/ICH/135/95 sind unerwünschte Ereignisse (UE) definiert als jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen – inklusive abnormer Laborergebnisse –, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Im Rahmen dieser Studie wurden auch unerwünschte Zustandsveränderungen als UE betrachtet, die bei Patienten auftraten, die bereits eine Einverständniserklärung unterzeichnet hatten, aber keine Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse schlossen folgende Punkte mit ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angenommene Nebenwirkungen - Andere medizinische Ereignisse, unabhängig von ihrer möglichen Beziehung zur Studienmedikation, wie z. B. Verletzungen, Operationen, Unfälle, Steigerung der Intensität vorbestehender Symptome, offensichtlich nicht zusammenhängende Erkrankungen und erhebliche Abweichungen in klinischen Laborwerten, physiologischen Testungen oder körperlichen Untersuchungen. - Reaktionen wegen Arzneimittelüberdosierung, Arzneimittelmissbrauch, Hypersensibilität oder Toxizität. - Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung <p>Operationen oder Krankenhausaufnahmen, die bereits vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant waren, aber im Verlauf der Studie durchgeführt wurden, wurden nicht als UE gewertet.</p> <p>Anzeichen und Symptome, die auf fehlende Wirksamkeit (Übelkeit, Erbrechen) zurückgeführt werden könnten, und bis Tag 5 der Studie auftraten, wurden ebenfalls nicht als UE gewertet, es sei denn die Ereignisse waren nach Einschätzung des Prüfarztes auf andere Ursachen als fehlende Wirksamkeit zurückzuführen oder erfüllten die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Intensität und ursächliche Beziehung zur Studienmedikation wurden durch den Prüfarzt bewertet. Die ursächliche Beziehung zur Studienmedikation wurde für die eigentliche Studienmedikation (NEPA und Palonosetron) und die zusätzliche Studienmedikation (Dexamethason) getrennt betrachtet.</p> <p>Die Intensität der UE wurde mittels einer dreistufigen Klassifikation vom Prüfarzt als mild, moderat oder schwer beschrieben:</p> <p><i>Mild</i></p> <p>Das Ereignis ist möglicherweise für den Patienten wahrnehmbar, beeinflusst seine täglichen Aktivitäten aber nicht. Eine Intervention wurde üblicherweise nicht durchgeführt, war aber je nach Persönlichkeit des Patienten möglich.</p> <p><i>Moderat</i></p> <p>Das Ereignis führt möglicherweise zu Unbehagen beim Patienten, die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann eingeschränkt sein. Die Studiendurchführung war weiterhin möglich, eine Intervention war möglicherweise nötig.</p> <p><i>Schwer</i></p> <p>Das Ereignis löst möglicherweise außerordentliches Unbehagen beim Patienten aus, schränkt ihn meist in seinen täglichen Aktivitäten ein und beeinträchtigt möglicherweise die Fortsetzung der Studie. Eine Intervention und/oder die stationäre Aufnahme sind üblicherweise notwendig.</p> <p>Ein mildes, moderates oder schweres UE kann, muss aber nicht gleichzeitig schwerwiegend sein. Diese Begriffe werden verwendet, um die Intensität eines spezifischen Ereignisses zu beschreiben (wie z. B. bei mildem, moderatem oder schwerem Myokardinfarkt). Ein schweres Ereignis kann jedoch auch von relativ geringfügiger medizinischer Bedeutung sein (wie z. B. schwere</p>

Kopfschmerzen) und muss nicht notwendigerweise schwerwiegend sein. Fieber von 39 °C, das nicht als schwer betrachtet wird, kann sich aber per Definition zu einem schwerwiegenden Ereignis entwickeln, wenn es einen Krankenhausaufenthalt um einen Tag verlängert.

UE im Behandlungszeitraum (*treatment emergent adverse events*) wurden für Zyklus 1 und die Multizyklus-Extensionsphase zusammengefasst. Die Zuordnung der UE zur Studienphase (Zyklus 1 oder Multizyklus-Extension) erfolgte anhand des Startdatums des UE. UE, die während Zyklus 1 begannen und sich anschließend nicht verbesserten, wurden ausschließlich in Zyklus 1 und nicht in der Multizyklus-Extensionsphase berücksichtigt. In der Multizyklus-Extensionsphase wurden die UE ebenfalls je Zyklus zusammengefasst; die Zuordnung zu den Zyklen erfolgte nach dem Startdatum des UE und der ersten Behandlung innerhalb eines Zyklus.

UE wurden nach MedDRA Version 14.0 kodiert, je Ereignis wurde eine bevorzugte Bezeichnung (*preferred term*, PT) und eine Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) vergeben. Um eine doppelte Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, wurden – wie im Beratungsgespräch vorgeschlagen – die entsprechenden bevorzugten Bezeichnungen Übelkeit (*nausea*) und Erbrechen (*vomiting*) nicht in die Auswertung der unerwünschten Ereignisse miteinbezogen [8].

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 4-57: 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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 4-58: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
N	725	725
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	551 (76,0)	507 (69,9)
Patienten mit mindestens einem UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	551 (76,0)	507 (69,9)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	6,1 [1,5; 10,6]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	1,37 [1,08; 1,74]	
RR [95 % KI] ^{1,3}	1,09 [1,03; 1,16]	
p-Wert ^{1,4}	0,0084	
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation ⁵ , n (%)	59 (8,1)	52 (7,2)
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation ⁵ , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	57 (7,9)	48 (6,6)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	1,2 [-1,4; 3,9]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	1,23 [0,81; 1,85]	
RR [95 % KI] ^{1,3}	1,17 [0,82; 1,66]	
p-Wert ^{1,4}	0,3305	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, n (%)	94 (13,0)	66 (9,1)
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	94 (13,0)	65 (9,0)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	4,0 [0,8; 7,2]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	1,53 [1,09; 2,14]	
RR [95 % KI] ^{1,3}	1,45 [1,08; 1,95]	
p-Wert ^{1,4}	0,0139	

Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation ⁵ , n (%)	5 (0,7)	0
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit ⁵ , n (%) ¹	5 (0,7)	0
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}		0,7 [0,0; 1,6]
OR [95 % KI] ^{1,3,4}		-
RR [95 % KI] ^{1,3}		-
p-Wert ^{1,4}		-
¹⁾ Post-hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in der Analyse nicht berücksichtigt ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Schließt alle UEs mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. UE - unerwünschtes Ereignis, PT - Bevorzugte Bezeichnung der MedDRA-Klassifizierung, KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse wurde abweichend vom Vorgehen bei den Wirksamkeitsendpunkten in der Sicherheitspopulation ausgewertet. Eine Aufteilung der UE auf die einzelnen Phasen der Chemotherapie (akut, verzögert) erfolgte nicht und ist auch nicht sinnvoll. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die untenstehenden Ergebnisse auf Analysen der UE, bei denen die PTs Erbrechen und Übelkeit aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Insgesamt trat im Behandlungszeitraum des ersten Zyklus von Studie NETU-08-18 bei 551 Patienten (76,0 %) unter NEPA und bei 507 Patienten (69,9 %) unter Palonosetron mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Damit wurden im NEPA-Arm bei 6,1 % (95 % KI: 1,5 %; 10,6 %) mehr Patienten ein UE beobachtet als im Palonosetron-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,37 [1,08; 1,74], p=0,0084).

Die Anzahl der UE aufgeteilt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem der Therapiearme aufgetreten sind, sind in Tabelle 4-59 zusammenfassend dargestellt. Hauptsächlich wurden in beiden Behandlungsgruppen Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes (36,4 % bzw. 36,0 %), insbesondere Haarausfall (Alopecie, jeweils 34,9 %), beobachtet, gefolgt von Störungen des Bluts und des lymphatischen Gewebes (33,8 % bzw. 31,3 %). Das neben Alopecie am häufigsten beobachtete UE war mit 23,9 % bzw. 25,1 % Neutropenie. Bei den UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in der Studie aufgetreten waren, handelt es sich überwiegend um Störungen, die meist als Folge der zytotoxischen Chemotherapie auftreten (wie z. B. Alopecie oder Neutropenie) oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen sind (wie z. B. Kopfschmerzen).

Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse, die in Zyklus 1 bei $\geq 5\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aufgeteilt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	725	725
MedDRA SOC PT	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)
Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems	245 (33,8)	227 (31,3)
Leukopenie	96 (13,2)	90 (12,4)
Neutropenie	173 (23,9)	182 (25,1)
Gastrointestinale Störungen	99 (13,7)	94 (13,0)
Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungsort	117 (16,1)	103 (14,2)
Asthenie	59 (8,1)	50 (6,9)
Erschöpfung	47 (6,5)	38 (5,2)
Untersuchungen	57 (7,9)	51 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58 (8,0)	57 (7,9)
Störungen des Nervensystems	86 (11,9)	67 (9,2)
Kopfschmerzen	64 (8,8)	52 (7,2)
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	264 (36,4)	261 (36,0)
Alopecie	253 (34,9)	253 (34,9)
PTs "Übelkeit" und "Erbrechen" wurden in dieser Analyse nicht aus der Auswertung ausgeschlossen. SOC - Systemorganklasse, PT - bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>)		

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-59 ebenfalls zeigen, traten die UE der einzelnen SOCs zudem in ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen auf. Die leichte Erhöhung der Gesamtrate der UE in der NEPA-Gruppe ist demnach nicht auf eine besondere UE-Gruppe zurückzuführen. Zudem ist diese Erhöhung der Gesamtrate auch nur zu beobachten, wenn die mögliche Beziehung der UE zur Studienmedikation außer Acht gelassen wird. Werden hingegen nur solche UE in die Analyse mit eingeschlossen, bei denen eine Beziehung zur Studienmedikation nach Einschätzung des Prüfarztes wahrscheinlich ist, ist der Anteil der Patienten mit UE in beiden Gruppen vergleichbar (ARD [95 % KI]: 1,2 % [-1,4 %; 3,9 %]), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,23 [0,81; 1,85], $p=0,3305$).

In der Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität wurde ebenfalls eine Erhöhung der Ereignisrate zu Ungunsten des NEPA-Arms beobachtet (ARD [95 % KI]: 4,0 % [0,8 %; 7,2 %]). Der Unterschied war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,53 [1,09; 2,14], $p=0,0139$). Von den 94 Patienten im NEPA-Arm, bei denen ein UE

schwerer Intensität beobachtet wurde, wurde jedoch nur bei 5 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes von einer möglichen Beziehung zur Studienmedikation ausgegangen (Palonosetron: 0 schwere UE mit möglicher Beziehung zur Studienmedikation). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass NEPA zu einer Erhöhung schwerer UE im Vergleich zu Palonosetron führt.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE in der Multizyklus-Extensionsphase wurde ebenfalls erfasst, die Ergebnisse sind in Tabelle 4-60 dargestellt. Grundlage der Analyse war die für die Multizyklusphase modifizierte Sicherheitspopulation (Sicherheit Extension). Eine Aufteilung der Ergebnisse auf die einzelnen Zyklen erfolgte jedoch nicht.

Insgesamt trat in der Multizyklusextensionsphase bei 83,9 % der Patienten unter NEPA und bei 81,0 % der Patienten unter Palonosetron mindestens ein UE auf. Der Anteil der Patienten mit UE war somit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch.

Tabelle 4-60: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	635	651
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	533 (83,9)	527 (81,0)
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation ¹ , n (%)	64 (10,1)	49 (7,5)
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, n (%)	98 (15,4)	95 (14,6)
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation ¹ , n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)
¹) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-08-18 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-56). UE - unerwünschtes Ereignis		

Aufgrund von Vorgaben durch die Zulassungsbehörden wurde ein besonderes Augenmerk auf kardiale, zentralnervöse und psychiatrische unerwünschte Ereignisse gelegt, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ausgewertet wurden. Hierzu wurden prädefinierte standardisierte MedDRA-Abfragen (*standardized MedDRA query, SMQ*) durchgeführt.

In Bezug auf UE aus dem kardiovaskulären Bereich ergaben sich im NEPA-Arm insgesamt 23 nicht-schwerwiegende Ereignisse bei 12 Patienten (1,6%), während sich unter Palonosetron 6 Ereignisse bei 5 Patienten (0,6%) ergaben. Beim Großteil der Ereignisse in beiden Gruppen handelte es sich um EKG-Befunde, die als von milder Intensität bewertet wurden. Keines der Ereignisse war von schwerer Intensität und die meisten gingen bereits ohne spezifische Behandlung wieder zurück.

Aus der standardisierten MedDRA-Abfrage zur Identifikation zentralnervöser und psychiatrischer Ereignisse ergaben sich wiederum 2 UE – beide in der NEPA-Gruppe –, die auf ein mögliches Missbrauchspotential der Studienmedikation schließen lassen.

Die sehr geringe Anzahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie geben insgesamt jedoch keinen Grund zu Sicherheitsbedenken und deuten auch nicht auf einen Unterschied zwischen den Interventionen hin.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" durchgeführt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.14 Schwerwiegende 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 4-61: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als jegliches Ereignis, das eine bedeutende Gefährdung, Kontraindikation, Nebenwirkung oder Vorsichtsmaßnahme bedeutete, unabhängig davon, ob das Ereignis in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation steht. SUE waren unerwünschte Ereignisse (vgl. Tabelle 4-56), auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das UE führte zum Tod. Diese Definition schloss Todesfälle mit ein, die während der Durchführung der Studie auftraten, einschließlich solcher, die offensichtlich nicht in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation standen (z. B. Autounfälle). • Das UE war lebensbedrohlich. Diese Definition schloss UE mit ein, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes eine unmittelbare Lebensgefährdung bei Eintreten des Ereignisses bestand, aber nicht solche Ereignisse, die in schwerer Form zum Tod hätten führen können. • Das UE führte zu stationärer Aufnahme oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. • Das UE führte zu anhaltender oder bedeutsamer Behinderung oder Einschränkung. • Das UE war eine vererbte Anomalie oder ein Geburtsfehler. • Jegliches medizinisches Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten gefährdet und/oder eine medizinische oder chirurgische Intervention nötig macht, um ein Ereignis zu verhindern, das der oben genannten Definition eines SUE entspricht. <p>SUE wurden nach MedDRA Version 14.0 kodiert, je Ereignis wurde eine bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>, PT) und eine Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) vergeben. Um eine doppelte Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, wurden – wie im Beratungsgespräch vorgeschlagen – die entsprechenden bevorzugten Bezeichnungen Übelkeit (<i>nausea</i>) und Erbrechen (<i>vomiting</i>) nicht in die Auswertung der unerwünschten Ereignisse miteinbezogen [8].</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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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 4-63: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
N	725	725
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	13 (1,8)	12 (1,7)
Patienten mit mindestens einem SUE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	13 (1,8)	11 (1,5)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	0,3 [-1,1; 1,7]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	1,19 [0,53; 2,68]	
RR [95 % KI] ^{1,3}	1,20 [0,54; 2,65]	
p-Wert ^{1,4}	0,6754	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation, n (%)	0	0
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation ⁵ , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	0	0
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	-	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	-	
RR [95 % KI] ^{1,3}	-	
p-Wert ^{1,4}	-	
¹⁾ Post-hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurde in der Analyse nicht berücksichtigt ²⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴⁾ OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵⁾ Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. SUE - schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, PT - Bevorzugte Bezeichnung der MedDRA-Klassifizierung, KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis erfolgte in der Sicherheitspopulation. Eine Aufteilung der UE auf die einzelnen Phasen der Chemotherapie (akut, verzögert) erfolgte nicht und ist auch nicht sinnvoll. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die untenstehenden Ergebnisse auf

Analysen der UE, bei denen die PTs Erbrechen und Übelkeit aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Insgesamt traten in der gesamten Behandlungsphase des ersten Chemotherapiezyklus bei 13 Patienten im NEPA-Arm und bei 11 Patienten im Palonosetron-Arm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,19 [0,53; 2,68], $p=0,6754$).

Die am häufigsten auftretenden SUE waren Störungen des Bluts und des Lymphsystems. Sie traten bei 1,1 % der Patienten unter NEPA und bei 0,6 % der Patienten unter Palonosetron auf (vgl. Tabelle 4-64).

Die Prüfarzte gingen bei keinem der aufgetretenen SUE davon aus, dass eine ursächliche Beziehung zur Studienmedikation bestand.

Tabelle 4-64: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zyklus 1, aufgeteilt nach Systemorgan-klasse und bevorzugter Bezeichnung

	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	725	725
MedDRA SOC PT	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)
Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems	8 (1,1)	4 (0,6)
Fiebrige Neutropenie	4 (0,6)	3 (0,4)
Leukopenie	2 (0,3)	0
Neutropenie	2 (0,3)	1 (0,1)
Kardiale Störungen	0	2 (0,3)
Vorhofflimmern	0	1 (0,1)
Akutes Herzversagen	0	1 (0,1)
Gastrointestinale Störungen	3 (0,4)	1 (0,1)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (0,1)	0
Ulcerationen des Mundes	1 (0,1)	0
Übelkeit	0	1 (0,1)
Stomatitis	2 (0,3)	0
Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungsort	0	1 (0,1)
Schüttelfrost	0	1 (0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,3)	1 (0,1)
Cellulitis	0	1 (0,1)
Pneumonie	1 (0,1)	0
Infektion des Harntrakts	2 (0,3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,1)	0
Femur-Fraktur	1 (0,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,1)	0
Hypokalämie	1 (0,1)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenstörungen	1 (0,1)	0
Pathologische Fraktur	1 (0,1)	0
Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,1)	1 (0,1)
Endometriale Hyperplasie	0	1 (0,1)
Metrorrhagie	1 (0,1)	0
Ovarialzyste	0	1 (0,1)

Störungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (0,1)	1 (0,1)
Akutes Lungenversagen	0	1 (0,1)
Hämoptyse	1 (0,1)	0
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	1 (0,1)
Venöse Katheterisierung	0	1 (0,1)
Vaskuläre Störungen	0	3 (0,4)
Thrombophlebitis	0	1 (0,1)
Thrombose	0	2 (0,3)
Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-08-18 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-56). SOC - Systemorganklasse, PT - bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>)		

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE in der Multizyklus-Extensionsphase wurde ebenfalls erfasst, die Ergebnisse sind in Tabelle 4-65 dargestellt. Grundlage der Analyse war die für die Multizyklusphase modifizierte Sicherheitspopulation (Sicherheit Extension). Eine Aufteilung der Ergebnisse auf die einzelnen Zyklen erfolgte jedoch nicht.

Insgesamt trat in der Multizyklusextensionsphase bei 3,6 % der Patienten unter NEPA und bei 2,3 % der Patienten unter Palonosetron mindestens ein SUE auf. Der Anteil der Patienten mit SUE war somit in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch.

Tabelle 4-65: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	635	651
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	23 (3,6)	15 (2,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation ¹ , n (%)	0	0
¹) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-08-18 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-56). SUE - schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" durchgeführt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.15 Therapieabbrüche wegen 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 4-66: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die weitere Teilnahme an der Studie abbrechen. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-56.

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
N	725	725
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse		
Therapieabbrecher wegen UE, n (%)	7 (1,0)	4 (0,6)
Therapieabbrecher wegen UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	7 (1,0)	2 (0,3)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	0,7 [-0,2; 1,7]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	3,52 [0,73; 17,04]	
RR [95 % KI] ^{1,3}	3,50 [0,73; 16,75]	
p-Wert ^{1,4}	0,1173	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation, n (%)	0	2 (0,3)
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation ⁵ , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) ¹	0	1 (0,1)
ARD, % [95 % KI] ^{1,2,3}	-0,1 [-0,8; 0,4]	
OR [95 % KI] ^{1,3,4}	-	
RR [95 % KI] ^{1,3}	-	
p-Wert ^{1,4}	-	
¹) Post-hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in der Analyse nicht berücksichtigt ²) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ³) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason ⁴) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersklasse und Region ⁵) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. UE - unerwünschtes Ereignis, PT - Bevorzugte Bezeichnung der MedDRA-Klassifizierung, KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

Die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden in der Sicherheitspopulation ausgewertet. Eine Aufteilung der UE auf die einzelnen Phasen der Chemotherapie (akut, verzögert) erfolgte nicht und ist auch nicht sinnvoll. Sofern nicht anders angegeben, beziehen

sich die untenstehenden Ergebnisse auf Analysen der UE, bei denen die PTs Erbrechen und Übelkeit aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

In der Studie NETU-08-18 traten in beiden Behandlungsgruppen nur sehr wenige Therapieabbrüche wegen UE auf. Lediglich 7 Patienten (1,0%) in der NEPA-Gruppe und 2 Patienten (0,3%) in der Palonosetron-Gruppe beendeten die Therapie wegen eines UE vorzeitig. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (RR [95% KI]: 3,50 [0,73; 16,75], p=0,1173). Zudem ist nur bei einem Therapieabbruch (im Palonosetron-Arm) nach Einschätzung des Prüfarztes eine ursächliche Beziehung zur Studienmedikation wahrscheinlich.

Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich auch in der Multizyklus-Extensionsphase, in der 8 Patienten (1,3%) unter NEPA und 15 Patienten (2,3%) unter Palonosetron die Therapie wegen eines UE vorzeitig abbrachen (siehe Tabelle 4-69). Nur 3 der Ereignisse (alle unter Palonosetron) standen nach Einschätzung des Prüfarztes in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation. Die Auswertung der Therapieabbrüche in der Multizyklus-Extensionsphase erfolgte in der Sicherheitspopulation (Extension).

Tabelle 4-69: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	635	651
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse		
Therapieabbrecher wegen UE, n (%)	8 (1,3)	15 (2,3)
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation		
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation ¹ , n (%)	0	3 (0,5)
¹) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-08-18 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-56). UE - unerwünschtes Ereignis		

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse" durchgeführt.

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 lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.1.3.1.16 Todesfälle – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von "Todesfälle"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis mit Todesfolge während der Behandlungsphase. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-56.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" 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
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-08-18	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	725	725
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge		
Verstorbene Patienten, n (%)	0	1 (0,1)
ARD, % [95 % KI]		-
OR [95 % KI]		-
RR [95 % KI]		-
p-Wert		-
KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

Während des ersten Zyklus der Chemotherapie trat in der Studie NETU-08-18 lediglich ein Todesfall in der Palonosetron-Gruppe auf. In der Multizyklus-Extensionsphase wurde ein weiterer Todesfall beobachtet (ebenfalls in der Palonosetron-Gruppe, siehe Tabelle 4-73).

Die Auswertung der Todesfälle erfolgte in der Sicherheitspopulation bzw. in der für die Multizyklusphase modifizierten Sicherheitspopulation (Sicherheit Extension).

Tabelle 4-73: Endpunkt "Todesfälle" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Palonosetron + Dexamethason
N	635	651
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge		
Verstorbene Patienten, n (%)	0	1 (0,2)

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

Es wurde lediglich eine Studie in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossen. Die Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-08-18 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 177 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (80%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 des Nutzendossiers beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie NETU-08-18 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen könnten. Es handelt sich zudem um Chemotherapeutika, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die Studie NETU-08-18 getrennt für jeden Endpunkt und gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Analysiert wurden die Subgruppen Alter und Region. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zusammenfassend in tabellarischer Form für die akute, verzögerte und gesamte Phase dargestellt. Jedoch wird eine mögliche Effektmodifikation ausschließlich für die gesamte Phase bewertet, da diese als ausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens angesehen wird.

Nur ein Teil der im Folgenden aufgeführten Subgruppenanalysen war bereits im Studienprotokoll von NETU-08-18 prädefiniert, sämtliche weiteren Subgruppenanalysen wurden für das vorliegende Nutzendossier post hoc erstellt. Da die dafür angewendete Rechenroutine leicht von der ursprünglich eingesetzten Rechenroutine abweicht, wurde für eine konsistente Darstellung der Subgruppenergebnisse auch für die prädefinierten Subgruppen die spätere Routine angewendet und die Ergebnisse hier dargestellt. Die Ergebnisse beider Rechenroutinen unterscheiden sich jedoch nur minimal; auch die Grundaussage in den betroffenen Subgruppen ist weiterhin gleich.

In Bezug auf die Subgruppenanalysen für die Subgruppe Alter ergibt sich ein Beleg für Effektmodifikation bei solchen Endpunkten, in denen das Auftreten von Erbrechen entweder separat analysiert wurde ("Kein Erbrechen", "Zeit bis zum ersten Erbrechen") oder in denen eine solche Analyse mit der Analyse anderer Wirksamkeitsendpunkten kombiniert war ("Vollständiges Ansprechen", "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung"). Im Gegensatz dazu

wurde jedoch bei anderen Wirksamkeitsendpunkten, in denen NEPA der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron überlegen war¹⁹, keine Effektmodifikation beobachtet. Insgesamt spielt eine mögliche Effektmodifikation bei Endpunkten, in denen das Auftreten von Erbrechen analysiert wurde, somit eine untergeordnete Rolle; die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Für die Subgruppe Region wurde ein Beleg für Effektmodifikation in den Endpunkten "Keine Übelkeit" und "Maximale Intensität der Übelkeit" beobachtet. Dies hat jedoch keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, da die Ergebnisse der für Deutschland repräsentativen Subgruppe Europa zur gleichen Bewertung des Zusatznutzens bei den betroffenen Endpunkten führen wie die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation.

Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

¹⁹ z. B. "Kein Einsatz von Rescue-Medikation", "Keine bedeutende Übelkeit", "Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)"

4.3.1.3.2.1 Vollständiges Ansprechen

Tabelle 4-74: Vollständiges Ansprechen - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	538	724	483	725	1,47 [1,17; 1,85]	1,09 [1,03; 1,17]	7,7 [3,0; 12,3]	
Alter								
<55 Jahre	266	371	217	372	1,85 [1,36; 2,53]	1,21 [1,09; 1,35]	13,4 [6,5; 20,0]	0,029
≥55 Jahre	272	353	266	353	1,10 [0,77; 1,56]	1,02 [0,94; 1,11]	1,7 [-4,6; 8,0]	
Region								
USA	14	32	11	32	1,50 [0,54; 4,11]	1,27 [0,68; 2,36]	9,4 [-13,9; 31,3]	0,336
Lateinamerika	41	59	27	58	2,70 [1,24; 5,85]	1,42 [1,02; 1,96]	22,9 [5,1; 38,9]	
Europa	223	300	216	301	1,14 [0,79; 1,64]	1,01 [0,92; 1,11]	2,6 [-4,5; 9,6]	
GUS ⁵	184	233	164	234	1,61 [1,05; 2,46]	1,13 [1,02; 1,26]	8,9 [1,0; 16,7]	
Asien	76	100	65	100	1,71 [0,92; 3,16]	1,16 [0,97; 1,40]	11,0 [-1,6; 23,2]	
Akute Phase								
Alle Patienten	640	724	616	725	1,37 [1,00; 1,87]	1,03 [0,99; 1,06]	3,4 [-0,1; 6,9]	
Alter								
<55 Jahre	313	371	295	372	1,44 [0,98; 2,12]	1,03 [0,97; 1,10]	5,1 [-0,5; 10,6]	0,687
≥55 Jahre	327	353	321	353	1,25 [0,73; 2,16]	1,02 [0,98; 1,07]	1,7 [-2,4; 5,8]	

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

Region									
USA	23	32	17	32	2,49 [0,84; 7,37]	1,27 [0,87; 1,85]	18,8 [-4,8; 39,6]	0,367	
Lateinamerika	50	59	40	58	2,58 [1,02; 6,50]	1,16 [0,94; 1,43]	15,8 [0,4; 30,3]		
Europa	266	300	261	301	1,20 [0,73; 1,97]	1,01 [0,95; 1,06]	2,0 [-3,3; 7,3]		
GUS ⁵	209	233	210	234	0,99 [0,54; 1,81]	1,02 [0,96; 1,08]	0,0 [-5,7; 5,6]		
Asien	92	100	88	100	1,57 [0,61; 4,04]	1,04 [0,95; 1,14]	4,0 [-4,6; 12,7]		
Verzögerte Phase									
Alle Patienten	557	724	504	725	1,48 [1,16; 1,87]	1,09 [1,03; 1,16]	7,4 [2,9; 11,9]		
Alter								0,032	
<55 Jahre	279	371	232	372	1,86 [1,35; 2,56]	1,20 [1,09; 1,32]	12,8 [6,2; 19,3]		
≥55 Jahre	278	353	272	353	1,10 [0,77; 1,58]	1,02 [0,95; 1,11]	1,7 [-4,4; 7,8]		
Region								0,120	
USA	15	32	16	32	0,88 [0,33; 2,35]	0,94 [0,57; 1,56]	-3,1 [-26,0; 20,2]		
Lateinamerika	43	59	29	58	2,76 [1,26; 6,07]	1,40 [1,04; 1,89]	22,9 [5,2; 38,7]		
Europa	230	300	226	301	1,09 [0,75; 1,59]	1,00 [0,92; 1,09]	1,6 [-5,3; 8,4]		
GUS ⁵	191	233	165	234	1,91 [1,23; 2,96]	1,16 [1,05; 1,29]	11,5 [3,7; 19,0]		
Asien	78	100	68	100	1,67 [0,89; 3,14]	1,14 [0,96; 1,36]	10,0 [-2,3; 21,9]		
<p>¹) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>									

Die Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" zeigen einen Beleg für Effektmodifikation in der Subgruppe Alter ($p=0,029$), während das Ergebnis für die Subgruppe Region nicht statistisch signifikant war ($p=0,336$). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse deuten auf einen größeren Effekt von NEPA bei Patienten <55 Jahre (ARD [95 % KI]: 13,4 % [6,5 %; 20,0 %]) im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation (ARD [95 % KI]: 7,7 % [3,0 %; 12,3 %]) hin, während die Ansprechrate bei Patienten ≥ 55 Jahre in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war (ARD [95 % KI]: 1,7 % [-4,6 %; 8,0 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei den Patienten ≥ 55 Jahre statistisch nicht signifikant, bei den Patienten <55 Jahre hingegen schon.

4.3.1.3.2.2 Kein Erbrechen

Tabelle 4-75: Kein Erbrechen - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	578	724	523	725	1,55 [1,21; 1,99]	1,08 [1,02; 1,14]	7,7 [3,3; 12,1]	
Alter								
<55 Jahre	291	371	235	372	2,21 [1,58; 3,08]	1,20 [1,10; 1,32]	15,3 [8,8; 21,6]	0,002
≥55 Jahre	287	353	288	353	0,98 [0,67; 1,44]	1,01 [0,94; 1,08]	-0,3 [-6,0; 5,5]	
Region								
USA	21	32	17	32	1,80 [0,63; 5,13]	1,16 [0,78; 1,72]	12,5 [-11,1; 34,3]	0,316
Lateinamerika	45	59	30	58	3,16 [1,40; 7,14]	1,37 [1,02; 1,85]	24,5 [7,2; 40,0]	
Europa	231	300	221	301	1,22 [0,84; 1,77]	1,02 [0,93; 1,11]	3,6 [-3,3; 10,4]	
GUS ⁵	203	233	189	234	1,61 [0,98; 2,67]	1,08 [1,00; 1,16]	6,4 [-0,3; 13,0]	
Asien	78	100	66	100	1,83 [0,97; 3,43]	1,18 [0,99; 1,41]	12,0 [-0,5; 24,0]	
Akute Phase								
Alle Patienten	658	724	633	725	1,47 [1,05; 2,06]	1,03 [1,00; 1,06]	3,6 [0,4; 6,8]	
Alter								
<55 Jahre	324	371	303	372	1,60 [1,06; 2,41]	1,04 [0,98; 1,11]	5,9 [0,7; 11,1]	0,494
≥55 Jahre	334	353	330	353	1,23 [0,65; 2,30]	1,02 [0,98; 1,06]	1,1 [-2,4; 4,7]	

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

Region								
USA	28	32	22	32	3,93 [0,99; 15,58]	1,11 [0,85; 1,44]	18,8 [-1,7; 37,6]	0,184
Lateinamerika	53	59	42	58	3,49 [1,23; 9,90]	1,19 [0,98; 1,43]	17,4 [3,2; 31,2]	
Europa	268	300	266	301	1,10 [0,66; 1,85]	1,00 [0,95; 1,05]	1,0 [-4,1; 6,1]	
GUS ⁵	216	233	215	234	1,12 [0,57; 2,23]	1,03 [0,98; 1,08]	0,8 [-4,2; 5,8]	
Asien	93	100	88	100	1,82 [0,68; 4,83]	1,05 [0,96; 1,15]	5,0 [-3,4; 13,6]	
Verzögerte Phase								
Alle Patienten	592	724	548	725	1,46 [1,13; 1,89]	1,07 [1,02; 1,13]	6,2 [2,0; 10,4]	
Alter								0,007
<55 Jahre	302	371	257	372	2,02 [1,42; 2,86]	1,16 [1,07; 1,26]	12,3 [6,1; 18,4]	
≥55 Jahre	290	353	291	353	0,98 [0,66; 1,44]	1,00 [0,94; 1,07]	-0,3 [-5,9; 5,4]	
Region								0,352
USA	21	32	20	32	1,17 [0,42; 3,31]	1,04 [0,73; 1,48]	3,1 [-19,5; 25,3]	
Lateinamerika	46	59	35	58	2,36 [1,04; 5,35]	1,24 [0,96; 1,61]	17,6 [0,9; 33,1]	
Europa	237	300	232	301	1,12 [0,76; 1,65]	1,01 [0,93; 1,09]	1,9 [-4,7; 8,5]	
GUS ⁵	209	233	192	234	1,91 [1,11; 3,27]	1,09 [1,01; 1,18]	7,6 [1,3; 14,0]	
Asien	79	100	69	100	1,69 [0,89; 3,21]	1,14 [0,97; 1,35]	10,0 [-2,2; 21,8]	
<p>¹⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²⁾ OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴⁾ p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>								

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

Für den Endpunkt "Kein Erbrechen" ergibt sich aus dem Interaktionstest in der Subgruppe Alter ein Beleg für Effektmodifikation ($p=0,002$), während das Ergebnis des Interaktionstest in der Subgruppe Region statistisch nicht signifikant ist ($p=0,316$). Ebenso wie im kombinierten Endpunkt "Vollständiges Ansprechen", der als eine Komponente den Endpunkt "Kein Erbrechen" beinhaltet, ist auch hier der Effekt bei Patienten <55 Jahre größer (ARD [95 % KI]: 15,3 % [8,8 %; 21,6 %]) als in der gesamten Studienpopulation (ARD [95 % KI]: 7,7 % [3,3 %; 12,1 %]) oder der Subgruppe der Patienten ≥ 55 Jahre (ARD [95 % KI]: -0,3 % [-6,0 %; 5,5 %]).

4.3.1.3.2.3 Kein Einsatz von Rescue-Medikation

Tabelle 4-76: Kein Einsatz von Rescue-Medikation - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	608	724	573	725	1,41 [1,07; 1,85]	1,05 [1,00; 1,10]	4,9 [0,9; 8,9]	
Alter								
<55 Jahre	304	371	277	372	1,58 [1,11; 2,27]	1,10 [1,02; 1,18]	7,5 [1,5; 13,4]	0,311
≥ 55 Jahre	304	353	296	353	1,20 [0,78; 1,83]	1,02 [0,96; 1,08]	2,3 [-3,0; 7,6]	
Region								
USA	16	32	17	32	0,88 [0,33; 2,34]	0,93 [0,58; 1,50]	-3,1 [-26,0; 20,2]	0,465
Lateinamerika	47	59	39	58	1,93 [0,82; 4,52]	1,14 [0,91; 1,42]	12,4 [-3,6; 27,7]	
Europa	261	300	259	301	1,08 [0,68; 1,74]	1,01 [0,95; 1,07]	1,0 [-4,5; 6,5]	
GUS ⁵	199	233	179	234	1,80 [1,12; 2,90]	1,11 [1,02; 1,22]	8,9 [1,8; 16,0]	
Asien	85	100	79	100	1,51 [0,73; 3,13]	1,07 [0,94; 1,22]	6,0 [-4,7; 16,6]	
Akute Phase								
Alle Patienten	677	724	669	725	1,21 [0,81; 1,83]	1,01 [0,99; 1,04]	1,2 [-1,4; 3,9]	
Alter								
<55 Jahre	338	371	337	372	1,07 [0,65; 1,79]	0,99 [0,95; 1,03]	0,5 [-3,7; 4,7]	0,418
≥ 55 Jahre	339	353	332	353	1,53 [0,76; 3,09]	1,02 [0,99; 1,06]	2,0 [-1,3; 5,4]	

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

Region									
USA	26	32	22	32	2,01 [0,63; 6,46]	1,18 [0,89; 1,57]	12,5 [-8,7; 32,4]	0,857	
Lateinamerika	52	59	48	58	1,55 [0,54; 4,48]	1,06 [0,92; 1,24]	5,4 [-7,7; 18,5]		
Europa	285	300	284	301	1,14 [0,56; 2,33]	1,01 [0,97; 1,04]	0,6 [-3,1; 4,4]		
GUS ⁵	218	233	219	234	0,99 [0,47; 2,09]	1,00 [0,96; 1,05]	0,0 [-4,7; 4,6]		
Asien	96	100	96	100	1,00 [0,24; 4,12]	1,00 [0,94; 1,06]	0,0 [-6,3; 6,3]		
Verzögerte Phase									
Alle Patienten	621	724	584	725	1,47 [1,11; 1,95]	1,05 [1,01; 1,10]	5,2 [1,4; 9,1]		
Alter								0,149	
<55 Jahre	313	371	282	372	1,76 [1,21; 2,55]	1,11 [1,03; 1,19]	8,6 [2,8; 14,2]		
≥55 Jahre	308	353	302	353	1,15 [0,74; 1,79]	1,01 [0,96; 1,07]	1,7 [-3,4; 6,8]		
Region								0,170	
USA	17	32	19	32	0,77 [0,29; 2,08]	0,89 [0,58; 1,38]	-6,3 [-28,7; 17,2]		
Lateinamerika	50	59	40	58	2,54 [1,02; 6,36]	1,19 [0,97; 1,46]	15,8 [0,4; 30,3]		
Europa	264	300	263	301	1,06 [0,65; 1,73]	1,00 [0,95; 1,06]	0,6 [-4,7; 5,9]		
GUS ⁵	204	233	181	234	2,06 [1,26; 3,39]	1,13 [1,04; 1,23]	10,2 [3,3; 17,0]		
Asien	86	100	81	100	1,44 [0,68; 3,08]	1,05 [0,93; 1,19]	5,0 [-5,4; 15,3]		
<p>¹) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>									

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

In beiden Subgruppen zeigen die Interaktionstests ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Folglich ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.4 Keine bedeutende Übelkeit

Tabelle 4-77: Keine bedeutende Übelkeit - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	540	724	501	725	1,32 [1,04; 1,66]	1,07 [1,01; 1,14]	5,5 [0,8; 10,1]	
Alter								0,537
<55 Jahre	261	371	245	372	1,24 [0,91; 1,69]	1,06 [0,96; 1,16]	4,5 [-2,2; 11,1]	
≥55 Jahre	279	353	256	353	1,43 [1,01; 2,03]	1,08 [0,99; 1,17]	6,5 [0,2; 12,8]	
Region								0,327
USA	19	32	18	32	1,14 [0,42; 3,08]	1,06 [0,70; 1,61]	3,1 [-20,0; 25,8]	
Lateinamerika	41	59	32	58	1,88 [0,87; 4,10]	1,21 [0,92; 1,60]	14,3 [-3,2; 30,7]	
Europa	224	300	222	301	1,05 [0,73; 1,51]	1,01 [0,92; 1,11]	0,9 [-6,1; 7,9]	
GUS ⁵	178	233	152	234	1,75 [1,17; 2,62]	1,19 [1,05; 1,33]	11,4 [3,2; 19,5]	
Asien	78	100	77	100	1,06 [0,55; 2,06]	1,01 [0,87; 1,18]	1,0 [-10,6; 12,5]	
Akute Phase								
Alle Patienten	632	724	637	725	0,95 [0,69; 1,30]	0,99 [0,96; 1,03]	-0,6 [-4,0; 2,8]	
Alter								0,459
<55 Jahre	306	371	314	372	0,87 [0,59; 1,29]	0,97 [0,91; 1,03]	-1,9 [-7,3; 3,4]	
≥55 Jahre	326	353	323	353	1,12 [0,65; 1,93]	1,01 [0,97; 1,06]	0,8 [-3,2; 5,0]	

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

Region								
USA	24	32	22	32	1,43 [0,46; 4,41]	1,09 [0,82; 1,44]	6,3 [-15,4; 27,2]	0,764
Lateinamerika	46	59	44	58	1,12 [0,47; 2,68]	1,00 [0,83; 1,20]	2,1 [-13,1; 17,2]	
Europa	263	300	268	301	0,87 [0,53; 1,44]	0,99 [0,93; 1,04]	-1,4 [-6,6; 3,8]	
GUS ⁵	208	233	208	234	1,04 [0,58; 1,87]	1,03 [0,98; 1,09]	0,4 [-5,4; 6,1]	
Asien	91	100	95	100	0,53 [0,17; 1,65]	0,96 [0,89; 1,03]	-4,0 [-11,8; 3,5]	
Verzögerte Phase								
Alle Patienten	557	724	517	725	1,35 [1,06; 1,71]	1,07 [1,01; 1,14]	5,6 [1,1; 10,1]	
Alter								0,682
<55 Jahre	275	371	257	372	1,29 [0,93; 1,78]	1,06 [0,97; 1,16]	5,0 [-1,4; 11,5]	
≥55 Jahre	282	353	260	353	1,42 [1,00; 2,03]	1,07 [0,99; 1,16]	6,2 [0,0; 12,4]	
Region								0,114
USA	20	32	19	32	1,13 [0,41; 3,10]	1,04 [0,70; 1,55]	3,1 [-19,8; 25,6]	
Lateinamerika	42	59	33	58	1,91 [0,87; 4,21]	1,22 [0,94; 1,58]	14,3 [-3,0; 30,5]	
Europa	230	300	231	301	0,99 [0,68; 1,45]	1,00 [0,91; 1,09]	-0,1 [-6,8; 6,7]	
GUS ⁵	185	233	154	234	2,00 [1,32; 3,04]	1,21 [1,08; 1,35]	13,6 [5,5; 21,4]	
Asien	80	100	80	100	1,00 [0,50; 2,00]	1,00 [0,87; 1,14]	0,0 [-11,1; 11,1]	
<p>¹⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²⁾ OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴⁾ p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>								

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

In beiden Subgruppen zeigen die Interaktionstests ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Folglich ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.5 Vollständiger Schutz

Tabelle 4-78: Vollständiger Schutz - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	462	724	420	725	1,29 [1,04; 1,60]	1,09 [1,00; 1,18]	5,9 [0,9; 10,9]	
Alter								
<55 Jahre	221	371	186	372	1,49 [1,11; 2,00]	1,18 [1,04; 1,35]	9,6 [2,4; 16,6]	0,160
≥55 Jahre	241	353	234	353	1,09 [0,80; 1,50]	1,03 [0,93; 1,14]	2,0 [-4,9; 8,9]	
Region								
USA	10	32	11	32	0,88 [0,31; 2,51]	0,92 [0,46; 1,84]	-3,1 [-25,0; 19,1]	0,299
Lateinamerika	34	59	23	58	2,12 [1,00; 4,53]	1,36 [0,93; 1,99]	18,0 [-0,1; 34,5]	
Europa	197	300	194	301	1,05 [0,75; 1,48]	0,99 [0,89; 1,11]	1,2 [-6,4; 8,8]	
GUS ⁵	160	233	135	234	1,61 [1,10; 2,36]	1,21 [1,05; 1,38]	11,0 [2,2; 19,5]	
Asien	61	100	57	100	1,18 [0,67; 2,08]	1,07 [0,85; 1,35]	4,0 [-9,5; 17,3]	
Akute Phase								
Alle Patienten	596	724	588	725	1,09 [0,83; 1,43]	1,01 [0,97; 1,06]	1,2 [-2,8; 5,2]	
Alter								
<55 Jahre	284	371	278	372	1,12 [0,79; 1,57]	1,00 [0,93; 1,08]	1,8 [-4,4; 8,0]	0,851
≥55 Jahre	312	353	310	353	1,05 [0,67; 1,66]	1,01 [0,96; 1,07]	0,6 [-4,3; 5,4]	

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

Region									
USA	21	32	16	32	2,19 [0,74; 6,48]	1,22 [0,83; 1,79]	15,6 [-8,2; 37,1]	0,594	
Lateinamerika	44	59	38	58	1,56 [0,69; 3,54]	1,05 [0,83; 1,32]	9,1 [-7,4; 25,0]		
Europa	249	300	251	301	0,97 [0,63; 1,50]	0,98 [0,92; 1,05]	-0,4 [-6,4; 5,6]		
GUS ⁵	197	233	196	234	1,06 [0,64; 1,75]	1,05 [0,98; 1,13]	0,8 [-5,9 ;7,4]		
Asien	85	100	87	100	0,85 [0,38; 1,89]	0,97 [0,87; 1,09]	-2,0 [-11,8; 7,8]		
Verzögerte Phase									
Alle Patienten	487	724	437	725	1,36 [1,10; 1,69]	1,11 [1,03; 1,20]	7,0 [2,0; 11,9]		
Alter								0,135	
<55 Jahre	239	371	199	372	1,60 [1,18; 2,15]	1,21 [1,07; 1,36]	10,9 [3,9; 17,8]		
≥55 Jahre	248	353	238	353	1,14 [0,83; 1,57]	1,04 [0,94; 1,15]	2,8 [-4,0; 9,6]		
Region								0,045	
USA	10	32	15	32	0,52 [0,19; 1,44]	0,67 [0,36; 1,26]	-15,6 [-37,0; 8,0]		
Lateinamerika	37	59	25	58	2,30 [1,07; 4,93]	1,39 [0,98; 1,96]	19,6 [1,6; 36,0]		
Europa	206	300	201	301	1,09 [0,77; 1,54]	1,01 [0,90; 1,12]	1,9 [-5,6; 9,3]		
GUS ⁵	170	233	137	234	1,92 [1,30; 2,83]	1,25 [1,10; 1,43]	14,4 [5,8; 22,7]		
Asien	64	100	59	100	1,24 [0,70; 2,19]	1,09 [0,87; 1,35]	5,0 [-8,4; 18,1]		
<p>¹) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>									

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

In beiden Subgruppen zeigen die Interaktionstests ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Folglich ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.6 Keine Übelkeit

Tabelle 4-79: Keine Übelkeit - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	364	724	342	725	1,13 [0,92; 1,39]	1,06 [0,95; 1,17]	3,1 [-2,0; 8,2]	
Alter								
<55 Jahre	177	371	156	372	1,27 [0,95; 1,70]	1,14 [0,97; 1,33]	5,8 [-1,4; 12,8]	0,281
≥55 Jahre	187	353	186	353	1,01 [0,75; 1,36]	0,99 [0,86; 1,13]	0,3 [-7,0; 7,6]	
Region								
USA	7	32	11	32	0,53 [0,17; 1,61]	0,62 [0,28; 1,40]	-12,5 [-32,9; 9,4]	0,037
Lateinamerika	27	59	22	58	1,39 [0,65; 2,95]	1,15 [0,76; 1,75]	7,8 [-9,8; 24,8]	
Europa	153	300	166	301	0,84 [0,61; 1,17]	0,91 [0,78; 1,06]	-4,1 [-12,0; 3,8]	
GUS ⁵	125	233	94	234	1,73 [1,19; 2,49]	1,34 [1,10; 1,63]	13,5 [4,4; 22,2]	
Asien	52	100	49	100	1,13 [0,65; 1,96]	1,06 [0,81; 1,40]	3,0 [-10,7; 16,5]	
Akute Phase								
Alle Patienten	510	724	508	725	1,02 [0,81; 1,28]	1,00 [0,94; 1,07]	0,4 [-4,3; 5,1]	
Alter								
<55 Jahre	237	371	236	372	1,02 [0,75; 1,39]	1,00 [0,90; 1,11]	0,4 [-6,4; 7,3]	0,982
≥55 Jahre	273	353	272	353	1,02 [0,72; 1,45]	1,00 [0,92; 1,09]	0,3 [-5,9; 6,5]	

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

Region								
USA	17	32	19	32	0,78 [0,26; 2,33]	1,05 [0,75; 1,49]	-6,3 [-28,7; 17,2]	0,608
Lateinamerika	35	59	31	58	1,27 [0,60; 2,69]	1,03 [0,75; 1,40]	5,9 [-11,8; 23,0]	
Europa	213	300	222	301	0,87 [0,60; 1,25]	0,95 [0,86; 1,04]	-2,8 [-9,9; 4,4]	
GUS ⁵	169	233	158	234	1,27 [0,85; 1,90]	1,09 [0,97; 1,22]	5,0 [-3,3; 13,2]	
Asien	76	100	78	100	0,89 [0,46; 1,73]	0,98 [0,84; 1,14]	-2,0 [-13,6; 9,6]	
Verzögerte Phase								
Alle Patienten	386	724	359	725	1,16 [0,95; 1,43]	1,07 [0,96; 1,18]	3,8 [-1,3; 8,9]	
Alter								0,312
<55 Jahre	188	371	165	372	1,29 [0,97; 1,73]	1,14 [0,98; 1,33]	6,3 [-0,9; 13,4]	
≥55 Jahre	198	353	194	353	1,04 [0,77; 1,41]	1,01 [0,88; 1,15]	1,1 [-6,2; 8,4]	
Region								0,035
USA	8	32	11	32	0,62 [0,21; 1,85]	0,72 [0,33; 1,53]	-9,4 [-30,3; 12,7]	
Lateinamerika	32	59	23	58	1,83 [0,86; 3,89]	1,32 [0,90; 1,93]	14,6 [-3,4; 31,3]	
Europa	161	300	174	301	0,84 [0,61; 1,17]	0,92 [0,80; 1,06]	-4,1 [-12,0; 3,8]	
GUS ⁵	131	233	101	234	1,69 [1,17; 2,44]	1,31 [1,09; 1,57]	13,1 [4,0; 21,8]	
Asien	54	100	50	100	1,17 [0,67; 2,05]	1,08 [0,83; 1,41]	4,0 [-9,7; 17,5]	
<p>¹⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²⁾ OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴⁾ p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>								

Im Endpunkt "Keine Übelkeit" zeigt der Interaktionstest für die Subgruppe Alter ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,281$). Das Ergebnis des Interaktionstests für die Subgruppe Region wiederum ist als Beleg für eine Effektmodifikation zu werten ($p=0,037$). Für die Bewertung des Zusatznutzens hat diese Effektmodifikation jedoch keine Relevanz, da weder in der Gesamtpopulation (ARD [95 % KI]: 3,1 % [-2,0 %; 8,2 %]) noch in der für Deutschland als repräsentativ zu wertenden Subgruppe Europa (ARD [95 % KI]: -4,1 % [-12,0 %; 3,8 %]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht, also weder von einem größeren Nutzen noch einem größeren Schaden aufgrund dieses Endpunkts auszugehen ist.

4.3.1.3.2.7 Vollständige Kontrolle

Tabelle 4-80: Vollständige Kontrolle - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Gesamte Phase								
Alle Patienten	350	724	319	725	1,19 [0,97; 1,47]	1,08 [0,97; 1,21]	4,3 [-0,8; 9,4]	
Alter								
<55 Jahre	170	371	138	372	1,45 [1,08; 1,95]	1,23 [1,04; 1,46]	8,7 [1,6; 15,7]	0,074
≥55 Jahre	180	353	181	353	0,98 [0,73; 1,33]	0,97 [0,84; 1,12]	-0,3 [-7,6; 7,1]	
Region								
USA	7	32	7	32	1,00 [0,30; 3,26]	1,00 [0,39; 2,52]	0,0 [-20,1; 20,1]	0,082
Lateinamerika	24	59	18	58	1,54 [0,70; 3,37]	1,19 [0,73; 1,93]	9,6 [-7,6; 26,1]	
Europa	149	300	159	301	0,88 [0,64; 1,21]	0,92 [0,79; 1,07]	-3,2 [-11,1; 4,8]	
GUS ⁵	122	233	90	234	1,76 [1,22; 2,54]	1,37 [1,12; 1,68]	13,9 [4,9; 22,6]	
Asien	48	100	45	100	1,13 [0,65; 1,97]	1,07 [0,79; 1,44]	3,0 [-10,6; 16,5]	
Akute Phase								
Alle Patienten	497	724	492	725	1,04 [0,83; 1,30]	1,01 [0,94; 1,08]	0,8 [-4,0; 5,6]	
Alter								
<55 Jahre	231	371	227	372	1,06 [0,78; 1,44]	1,01 [0,90; 1,12]	1,2 [-5,7; 8,2]	0,856
≥55 Jahre	266	353	265	353	1,02 [0,72; 1,43]	1,00 [0,91; 1,09]	0,3 [-6,1; 6,6]	

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

Region								
USA	16	32	15	32	1,25 [0,42; 3,74]	1,14 [0,76; 1,72]	3,1 [-20,2; 26,0]	0,590
Lateinamerika	34	59	30	58	1,27 [0,60; 2,70]	1,02 [0,74; 1,40]	5,9 [-11,8; 23,1]	
Europa	207	300	217	301	0,86 [0,60; 1,22]	0,94 [0,85; 1,04]	-3,1 [-10,3; 4,2]	
GUS ⁵	166	233	154	234	1,29 [0,87; 1,91]	1,10 [0,98; 1,24]	5,4 [-3,0; 13,7]	
Asien	74	100	76	100	0,90 [0,47; 1,71]	0,98 [0,83; 1,15]	-2,0 [-13,9; 10,0]	
Verzögerte Phase								
Alle Patienten	373	724	340	725	1,20 [0,98; 1,48]	1,08 [0,98; 1,20]	4,6 [-0,5; 9,7]	
Alter								0,098
<55 Jahre	182	371	150	372	1,43 [1,07; 1,92]	1,21 [1,03; 1,43]	8,7 [1,6; 15,8]	
≥55 Jahre	191	353	190	353	1,01 [0,75; 1,36]	0,99 [0,86; 1,13]	0,3 [-7,0; 7,6]	
Region								0,019
USA	7	32	10	32	0,61 [0,20; 1,88]	0,69 [0,30; 1,59]	-9,4 [-29,8; 12,1]	
Lateinamerika	30	59	20	58	2,00 [0,94; 4,28]	1,38 [0,89; 2,13]	16,4 [-1,5; 32,8]	
Europa	156	300	167	301	0,87 [0,63; 1,20]	0,92 [0,79; 1,06]	-3,5 [-11,4; 4,5]	
GUS ⁵	130	233	96	234	1,82 [1,26; 2,63]	1,37 [1,13; 1,65]	14,8 [5,7; 23,5]	
Asien	50	100	47	100	1,13 [0,65; 1,96]	1,06 [0,80; 1,42]	3,0 [-10,7; 16,5]	
<p>¹⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²⁾ OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴⁾ p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>								

In beiden Subgruppen zeigen die Interaktionstests ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Folglich ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.8 Maximale Intensität der Übelkeit

Tabelle 4-81: Maximale Intensität der Übelkeit - Subgruppenanalysen

	N _I	MW _I [SD]	N _K	MW _K [SD]	ΔMW _{I-K} [SE]; p ¹	p (Interaktion) ²
Gesamte Phase						
Alle Patienten	724	16,7 [24,09]	725	21,0 [28,28]	-4,3 [1,38]; 0,064	
Alter						
<55 Jahre	371	19,1 [25,98]	372	24,6 [30,15]	-5,5 [2,07]; 0,023	0,340
≥55 Jahre	353	14,3 [21,70]	353	17,2 [25,68]	-3,0 [1,79]; 0,749	
Region						
USA	32	28,9 [28,04]	32	37,5 [39,69]	-8,6 [8,59]; 0,647	0,042
Lateinamerika	59	21,7 [29,24]	58	31,8 [34,28]	-10,1 [5,89]; 0,278	
Europa	300	16,0 [23,98]	301	16,5 [24,49]	-0,5 [1,98]; 0,726	
GUS ³	233	15,9 [23,50]	234	24,6 [30,44]	-8,8 [2,52]; 0,006	
Asien	100	14,1 [19,69]	100	14,4 [19,69]	-0,4 [2,78]; 0,778	
Akute Phase						
Alle Patienten	724	8,7 [17,36]	725	9,2 [19,65]	-0,5 [0,97]; 0,937	
Alter						
<55 Jahre	371	11,1 [19,67]	372	12,1 [22,80]	-0,9 [1,56]; 0,994	0,660
≥55 Jahre	353	6,0 [14,12]	353	6,2 [15,10]	-0,1 [1,10]; 0,903	
Region						
USA	32	17,3 [26,52]	32	23,7 [34,74]	-6,4 [7,73]; 0,674	0,324
Lateinamerika	59	14,4 [23,42]	58	17,2 [26,11]	-2,9 [4,58]; 0,525	
Europa	300	8,4 [16,87]	301	7,8 [17,11]	0,6 [1,39]; 0,565	
GUS ³	233	7,3 [14,90]	234	9,2 [19,46]	-1,9 [1,60]; 0,769	
Asien	100	6,4 [15,07]	100	4,2 [11,72]	2,2 [1,91]; 0,618	
Verzögerte Phase						
Alle Patienten	724	15,2 [22,99]	725	19,4 [27,07]	-4,2 [1,32]; 0,032	
Alter						
<55 Jahre	371	17,1 [24,76]	372	22,0 [28,56]	-4,9 [1,96]; 0,036	0,542
≥55 Jahre	353	13,2 [20,83]	353	16,6 [25,16]	-3,4 [1,74]; 0,363	

Region						
USA	32	25,9 [27,50]	32	33,5 [36,87]	-7,6 [8,13]; 0,626	0,030
Lateinamerika	59	19,3 [27,63]	58	29,4 [33,51]	-10,2 [5,67]; 0,199	
Europa	300	14,9 [23,27]	301	15,1 [23,41]	-0,1 [1,90]; 0,897	
GUS ³	233	14,3 [22,37]	234	23,0 [29,38]	-8,7 [2,42]; 0,005	
Asien	100	12,4 [17,64]	100	13,4 [18,72]	-1,0 [2,57]; 0,644	
¹⁾ p-Wert aus stratifiziertem Wilcoxon-Rangsummen-Test (Van-Elteren-Test), stratifiziert nach Region ²⁾ p-Wert aus Varianzanalyse mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet) ³⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken) Die Intensität der Übelkeit ist in mm VAS (visuelle Analogskala) angegeben. N _I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, N _K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, MW _I - Mittelwert im NEPA-Arm, MW _K - Mittelwert im Palonosetron-Arm, SD - Standardabweichung, ΔMW _{I-K} - Mittelwertsunterschied zwischen NEPA- und Palonosetron-Arm, SE - Standardfehler						

Das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Region ist statistisch signifikant ($p=0,042$) und ist somit als Beleg für eine Effektmodifikation zu werten. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da weder in der Gesamtstudienpopulation noch in der für Deutschland repräsentativen Region Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. In beiden Populationen ist somit weder von einem größeren Nutzen noch von einem größeren Schaden durch NEPA auszugehen.

Das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Alter ist wiederum statistisch nicht signifikant, von einer Effektmodifikation in dieser Subgruppe ist demnach nicht auszugehen.

4.3.1.3.2.9 Zeit bis zur ersten emetischen Episode

Tabelle 4-82: Zeit bis zur ersten emetischen Episode - Subgruppenanalysen

	N _I	N _K	HR [95 % KI] ¹	P (Interaktion) ²
Gesamte Phase				
Alle Patienten	724	725	0,674 [0,545; 0,835]	
Alter				
<55 Jahre	371	372	0,522 [0,396; 0,689]	0,003
≥55 Jahre	353	353	1,015 [0,720; 1,429]	
Region				
USA	32	32	0,590 [0,269; 1,294]	0,341
Lateinamerika	59	58	0,393 [0,207; 0,749]	
Europa	300	301	0,839 [0,608; 1,159]	
GUS ³	233	234	0,656 [0,413; 1,041]	
Asien	100	100	0,612 [0,358; 1,047]	
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) p-Wert aus Cox-Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet) ³) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken) N _I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, N _K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, HR - Hazard Ratio, KI - Konfidenzintervall				

Für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Erbrechen" zeigen die Ergebnisse der Interaktionstests einen Beleg für Effektmodifikation in der Subgruppe Alter (p=0,003), während das statistisch nicht signifikante Ergebnis in der Subgruppe Region (p=0,341) gegen eine Effektmodifikation spricht.

Analog zur Analyse des Anteils der Patienten ohne Erbrechen über die gesamte Studiendauer (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.2) ist hierbei der Therapieeffekt durch NEPA in der Gruppe der Patienten <55 Jahren stärker als in der gesamten Studienpopulation und in der Gruppe der Patienten ≥55 Jahre (HR [95 % KI]: 0,522 [0,396; 0,689] im Vergleich zu 1,015 [0,720; 1,429] bzw. 0,674 [0,545; 0,835]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Subgruppe der Patienten ≥55 Jahre zudem statistisch nicht signifikant.

4.3.1.3.2.10 Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation

Tabelle 4-83: Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation - Subgruppenanalysen

	N _I	N _K	HR [95 % KI] ¹	P (Interaktion) ²
Gesamte Phase				
Alle Patienten	724	725	0,741 [0,582; 0,944]	
Alter				
<55 Jahre	371	372	0,682 [0,499; 0,933]	0,405
≥55 Jahre	353	353	0,841 [0,574; 1,233]	
Region				
USA	32	32	1,013 [0,500; 2,051]	0,568
Lateinamerika	59	58	0,583 [0,283; 1,203]	
Europa	300	301	0,920 [0,595; 1,423]	
GUS ³	233	234	0,602 [0,392; 0,923]	
Asien	100	100	0,704 [0,363; 1,365]	
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) p-Wert aus Cox-Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet) ³) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken) N _I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, N _K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, HR - Hazard Ratio, KI - Konfidenzintervall				

In beiden Subgruppen zeigen die Interaktionstests ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis. Folglich ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.11 Zeit bis zum Scheitern der Behandlung

Tabelle 4-84: Zeit bis zum Scheitern der Behandlung - Subgruppenanalysen

	N _I	N _K	HR [95 % KI] ¹	P (Interaktion) ²
Gesamte Phase				
Alle Patienten	724	725	0,720 [0,595; 0,872]	
Alter				
<55 Jahre	371	372	0,612 [0,477; 0,785]	0,036
≥55 Jahre	353	353	0,922 [0,681; 1,248]	
Region				
USA	32	32	0,732 [0,388; 1,382]	0,431
Lateinamerika	59	58	0,469 [0,262; 0,840]	
Europa	300	301	0,879 [0,646; 1,197]	
GUS ³	233	234	0,681 [0,473; 0,981]	
Asien	100	100	0,651 [0,387; 1,094]	
¹) Aus Cox-Proportional-Hazard-Modell ²) p-Wert aus Cox-Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet) ³) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken) N _I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, N _K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, HR - Hazard Ratio, KI - Konfidenzintervall				

Für den Endpunkt "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" lassen die Ergebnisse der Interaktionstests auf einen Beleg für Effektmodifikation in der Subgruppe Alter schließen (p=0,036), während in der Subgruppe Region nicht von einer Effektmodifikation auszugehen ist (p=0,431).

Wie auch bereits in der Einzelkomponente "Zeit bis zum ersten Erbrechen" (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.9") und analog zur Auswertung des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1), war hierbei der Behandlungseffekt in der Subgruppe der Patienten <55 Jahre stärker ausgeprägt als bei Patienten ≥55 Jahren oder in der Gesamtstudienpopulation (HR [95 % KI]: 0,612 [0,477; 0,785] gegenüber 0,922 [0,681; 1,248] bzw. 0,720 [0,595; 0,872]).

4.3.1.3.2.12 Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)

Tabelle 4-85: Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
FLIE Gesamt								
Alle Patienten	568	724	523	725	1,43 [1,12; 1,83]	1,07 [1,02; 1,13]	6,3 [1,9; 10,7]	
Alter								
<55 Jahre	279	371	257	372	1,38 [0,99; 1,92]	1,08 [1,00; 1,16]	6,1 [-0,3; 12,5]	0,767
≥55 Jahre	289	353	266	353	1,50 [1,03; 2,17]	1,07 [0,99; 1,15]	6,5 [0,5; 12,5]	
Region								
USA	17	32	14	32	1,59 [0,57; 4,45]	1,27 [0,79; 2,06]	11,5 [-12,9; 34,1]	0,635
Lateinamerika	40	59	37	58	1,07 [0,49; 2,35]	1,04 [0,81; 1,33]	1,7 [-15,1; 18,5]	
Europa	237	300	229	301	1,14 [0,77; 1,68]	1,02 [0,94; 1,11]	2,2 [-4,5; 8,8]	
GUS ⁵	183	233	156	234	1,82 [1,20; 2,77]	1,18 [1,06; 1,32]	11,6 [3,6; 19,5]	
Asien	91	100	87	100	1,40 [0,56; 3,50]	1,04 [0,95; 1,13]	3,1 [-5,7; 12,0]	
Domäne "Übelkeit"								
Alle Patienten	518	724	477	725	1,33 [1,06; 1,67]	1,07 [1,00; 1,14]	5,8 [1,0; 10,5]	
Alter								
<55 Jahre	247	371	229	372	1,27 [0,93; 1,73]	1,08 [0,98; 1,18]	5,0 [-1,9; 11,8]	0,638
≥55 Jahre	271	353	248	353	1,41 [1,00; 1,98]	1,07 [0,98; 1,16]	6,5 [0,0; 13,0]	

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

Region								
USA	12	32	14	32	0,81 [0,29; 2,25]	0,90 [0,50; 1,62]	-5,2 [-28,2; 18,7]	0,249
Lateinamerika	37	59	33	58	1,16 [0,54; 2,50]	1,07 [0,82; 1,41]	3,8 [-13,7; 21,0]	
Europa	218	300	215	301	1,03 [0,71; 1,48]	1,00 [0,91; 1,10]	0,5 [-6,6; 7,7]	
GUS ⁵	163	233	131	234	1,83 [1,25; 2,68]	1,25 [1,09; 1,44]	13,8 [5,0; 22,3]	
Asien	88	100	84	100	1,31 [0,58; 2,97]	1,04 [0,93; 1,15]	3,2 [-6,5; 12,9]	
Domäne "Erbrechen"								
Alle Patienten	652	724	612	725	1,71 [1,24; 2,37]	1,06 [1,02; 1,10]	5,6 [2,2; 9,1]	
Alter								0,392
<55 Jahre	330	371	302	372	1,94 [1,26; 2,97]	1,08 [1,02; 1,14]	7,8 [2,6; 12,9]	
≥55 Jahre	322	353	310	353	1,45 [0,88; 2,39]	1,03 [0,99; 1,08]	3,4 [-1,2; 8,0]	
Region								0,918
USA	23	32	17	32	2,71 [0,90; 8,16]	1,41 [0,96; 2,05]	21,8 [-2,0; 42,4]	
Lateinamerika	47	59	44	58	1,06 [0,43; 2,62]	1,00 [0,83; 1,19]	1,1 [-13,7; 16,0]	
Europa	280	300	267	301	1,64 [0,91; 2,95]	1,03 [0,99; 1,08]	3,7 [-0,8; 8,3]	
GUS ⁵	209	233	194	234	1,78 [1,02; 3,10]	1,07 [1,00; 1,15]	6,5 [0,3; 12,7]	
Asien	93	100	90	100	1,33 [0,47; 3,78]	1,01 [0,94; 1,09]	2,1 [-5,9; 10,2]	
<p>¹⁾ NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason</p> <p>²⁾ OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>³⁾ 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p>⁴⁾ p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)</p> <p>⁵⁾ Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)</p> <p>n_I - Patienten mit NIDL (Kein Einfluss im Alltag) in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit NIDL (Kein Einfluss im Alltag) in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>								

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

Weder im FLIE-Gesamtscore ($p=0,767$ bzw. $p=0,635$) noch in den Einzeldomänen "Übelkeit" ($p=0,638$ bzw. $p=0,249$) und "Erbrechen" ($p=0,392$ bzw. $p=0,918$) lassen die Ergebnisse der Interaktionstests auf eine Effektmodifikation schließen.

4.3.1.3.2.13 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-86: Unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen

	n_I	N_I	n_K	N_K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Unerwünschte Ereignisse								
Alle Patienten	551	725	507	725	1,37 [1,08; 1,74]	1,09 [1,03; 1,16]	6,1 [1,5; 10,6]	
Alter								
<55 Jahre	283	372	257	372	1,44 [1,03; 1,99]	1,08 [0,99; 1,18]	7,0 [0,6; 13,3]	0,702
≥55 Jahre	268	353	250	353	1,31 [0,93; 1,83]	1,11 [1,01; 1,21]	5,1 [-1,4; 11,6]	
Region								
USA	31	32	29	33	4,27 [0,45; 40,72]	1,10 [0,96; 1,27]	9,0 [-5,6; 24,4]	0,488
Lateinamerika	43	59	43	58	0,94 [0,41; 2,13]	0,99 [0,79; 1,23]	-1,3 [-17,0; 14,6]	
Europa	240	300	217	301	1,55 [1,06; 2,26]	1,11 [1,01; 1,21]	7,9 [1,1; 14,6]	
GUS ⁵	173	234	154	233	1,45 [0,98; 2,17]	1,12 [0,99; 1,26]	7,8 [-0,5; 16,0]	
Asien	64	100	64	100	1,00 [0,56; 1,78]	0,98 [0,79; 1,21]	0,0 [-13,1; 13,1]	
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation								
Alle Patienten	57	725	48	725	1,23 [0,81; 1,85]	1,17 [0,82; 1,66]	1,2 [-1,4; 3,9]	
Alter								
<55 Jahre	28	372	25	372	1,14 [0,64; 2,06]	1,10 [0,67; 1,79]	0,8 [-3,0; 4,6]	0,734
≥55 Jahre	29	353	23	353	1,32 [0,73; 2,35]	1,25 [0,75; 2,09]	1,7 [-2,2; 5,7]	

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

Region								
USA	11	32	12	33	0,91 [0,33; 2,53]	0,95 [0,49; 1,82]	-2,0 [-24,0; 20,4]	
Lateinamerika	3	59	8	58	0,33 [0,08; 1,34]	0,38 [0,11; 1,34]	-8,7 [-20,3; 2,3]	
Europa	29	300	19	301	1,59 [0,87; 2,90]	1,53 [0,88; 2,67]	3,4 [-1,0; 7,8]	-
GUS ⁵	14	234	8	233	1,79 [0,74; 4,35]	1,74 [0,75; 4,07]	2,5 [-1,4; 6,7]	
Asien	0	100	1	100	-	-	-1,0 [-5,4; 2,8]	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität								
Alle Patienten	94	725	65	725	1,53 [1,09; 2,14]	1,45 [1,08; 1,95]	4,0 [0,8; 7,2]	
Alter								
<55 Jahre	49	372	34	372	1,54 [0,96; 2,46]	1,44 [0,96; 2,15]	4,0 [-0,5; 8,6]	0,998
≥55 Jahre	45	353	31	353	1,52 [0,94; 2,48]	1,45 [0,94; 2,23]	4,0 [-0,6; 8,6]	
Region								
USA	5	32	2	33	2,94 [0,51; 16,97]	2,47 [0,53; 11,49]	9,6 [-6,6; 26,3]	0,966
Lateinamerika	5	59	4	58	1,24 [0,31; 4,93]	1,18 [0,34; 4,13]	1,6 [-9,1; 12,3]	
Europa	53	300	36	301	1,58 [1,00; 2,51]	1,47 [0,99; 2,17]	5,7 [0,0; 11,4]	
GUS ⁵	31	234	21	233	1,54 [0,86; 2,77]	1,47 [0,87; 2,48]	4,2 [-1,5; 10,0]	
Asien	0	100	2	100	-	-	-2,0 [-7,0; 2,0]	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation								
Alle Patienten	5	725	0	725	-	-	0,7 [0,0; 1,6]	
Alter								
<55 Jahre	0	372	0	372	-	-	-	-
≥55 Jahre	5	353	0	353	-	-	1,4 [0,1; 3,3]	

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

Region								
USA	0	32	0	33	-	-	-	
Lateinamerika	0	59	0	58	-	-	-	
Europa	5	300	0	301	-	-	1,7 [0,1; 3,8]	-
GUS ⁵	0	234	0	233	-	-	-	
Asien	0	100	0	100	-	-	-	

1) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason
 2) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test
 3) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode
 4) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)
 5) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)
 Die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
 n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall

Für unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation konnte für die Subgruppe Region im Interaktionstest kein p-Wert bestimmt werden, da aufgrund der niedrigen Frequenz der Ereignisse Konvergenzprobleme im verwendeten Modell auftraten. Das gleiche gilt für die Subgruppen Alter und Region bei schweren unerwünschten Ereignissen mit Beziehung zur Studienmedikation.

In keiner Subgruppe der Kategorien der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Interaktionstest. Es ist folglich nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.14 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-87: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Alle Patienten	13	725	11	725	1,19 [0,53; 2,68]	1,20 [0,54; 2,65]	0,3 [-1,1; 1,7]	
Alter								
<55 Jahre	3	372	6	372	0,49 [0,12; 1,99]	0,50 [0,13; 1,98]	-0,8 [-2,7; 1,0]	0,116
≥55 Jahre	10	353	5	353	2,04 [0,69; 6,06]	2,01 [0,70; 5,79]	1,4 [-0,8; 3,9]	
Region								
USA	3	32	0	33	-	-	9,4 [-2,7; 24,2]	-
Lateinamerika	2	59	1	58	2,00 [0,18; 22,69]	1,97 [0,18; 21,09]	1,7 [-6,1; 9,9]	
Europa	7	300	5	301	1,41 [0,44; 4,53]	1,41 [0,45; 4,37]	0,7 [-1,8; 3,3]	
GUS ⁵	1	234	4	233	0,25 [0,03; 2,21]	0,25 [0,03; 2,21]	-1,3 [-3,9; 0,9]	
Asien	0	100	1	100	-	-	-1,0 [-5,4; 2,8]	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation								
Alle Patienten	0	725	0	725	-	-	-	
Alter								
<55 Jahre	0	372	0	372	-	-	-	-
≥55 Jahre	0	353	0	353	-	-	-	

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

Region								
USA	0	32	0	33	-	-	-	
Lateinamerika	0	59	0	58	-	-	-	
Europa	0	300	0	301	-	-	-	-
GUS ⁵	0	234	0	233	-	-	-	
Asien	0	100	0	100	-	-	-	

1) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason
 2) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test
 3) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode
 4) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)
 5) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)
 Die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
 n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall

Aufgrund von Konvergenzproblemen wegen der niedrigen Frequenz der Ereignisse in den einzelnen Subgruppen nach Region konnte für diese Subgruppe kein p-Wert im Interaktionstest bestimmt werden. Der p-Wert für die Subgruppe Alter hingegen war statistisch nicht signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation traten in keiner der Subgruppen auf, daher wurde kein Interaktionstest durchgeführt.

Insgesamt ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.15 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-88: Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse - Subgruppenanalysen

	n _I	N _I	n _K	N _K	OR [95 % KI] ^{1,2}	RR [95 % KI] ¹	ARD, % [95 % KI] ^{1,3}	P (Interaktion) ⁴
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse								
Alle Patienten	7	725	2	725	3,52 [0,73; 17,04]	3,50 [0,73; 16,75]	0,7 [-0,2; 1,7]	
Alter								
<55 Jahre	4	372	1	372	-	4,00 [0,45; 35,62]	0,8 [-0,6; 2,5]	
≥55 Jahre	3	353	1	353	3,02 [0,31; 29,25]	3,00 [0,31; 28,63]	0,6 [-0,9; 2,2]	-
Region								
USA	0	32	0	33	-	-	-	
Lateinamerika	0	59	1	58	-	-	-1,7 [-9,1; 4,6]	
Europa	2	300	1	301	2,01 [0,18; 22,39]	2,00 [0,18; 21,86]	0,3 [-1,3; 2,1]	-
GUS ⁵	5	234	0	233	-	-	2,1 [0,1; 4,9]	
Asien	0	100	0	100	-	-	-	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation								
Alle Patienten	0	725	1	725	-	-	-0,1 [-0,8; 0,4]	
Alter								
<55 Jahre	0	372	0	372	-	-	-	
≥55 Jahre	0	353	1	353	-	-	-0,3 [-1,6; 0,8]	-

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

Region								
USA	0	32	0	33	-	-	-	-
Lateinamerika	0	59	0	58	-	-	-	-
Europa	0	300	1	301	-	-	-0,3 [-1,9; 1,0]	-
GUS ⁵	0	234	0	233	-	-	-	-
Asien	0	100	0	100	-	-	-	-

1) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Palonosetron + Dexamethason
 2) OR aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test
 3) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode
 4) p-Wert aus logistischer Regression mit Behandlung, Altersklasse und Region als Variable sowie der jeweils interessierenden Interaktion (jede Interaktion wurde separat getestet)
 5) Gemeinschaft unabhängiger Staaten (frühere Sowjetrepubliken)
 Die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden aus der Analyse ausgeschlossen.
 n_I - Patienten mit Ereignis in NEPA-Arm, N_I - Gesamtzahl Patienten im NEPA-Arm, n_K - Patienten mit Ereignis in Palonosetron-Arm, N_K - Gesamtzahl Patienten im Palonosetron-Arm, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall

Aufgrund von Konvergenzproblemen wegen der niedrigen Frequenz der Ereignisse in den einzelnen Subgruppen konnte für keine der Subgruppen ein p-Wert im Interaktionstest bestimmt werden. Es ist nicht von einer Effektmodifikation auszugehen.

4.3.1.3.2.16 Todesfälle

Aufgrund der geringen Ereignisrate (lediglich ein Todesfall in der Palonosetron-Gruppe) in Zyklus 1 der Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Analyse des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" in der Studie NETU-08-18 zeigt eine Überlegenheit der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron gegenüber Palonosetron in der gesamten Phase des ersten Zyklus der Chemotherapie. Im NEPA-Arm erreichten über die gesamte Phase 74,3 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, im Palonosetron-Arm waren es im gleichen Zeitraum lediglich 66,6 %. NEPA führt demnach zu einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate des vollständigen Ansprechens im klinisch relevanten Ausmaß (ARD [95 % KI]: 7,7 % [3,0 %; 12,3 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,47 [1,17; 1,85], p=0,001).

Die Überlegenheit von NEPA in Bezug auf das vollständige Ansprechen der Patienten lag sowohl in der akuten (ARD [95 % KI]: 3,4 % [-0,1 %; 6,9 %], p=0,047) als auch der verzögerten Phase (ARD [95 % KI]: 7,4 % [2,9 %; 11,9 %], p=0,001) vor, der Effekt war in der verzögerten Phase jedoch stärker ausgeprägt als in der akuten Phase.

Die für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der PP-Population, in der ITT-Population und mit vollständigen Fällen zeigten zur Hauptanalyse konsistente Ergebnisse. Wie die Analyse der Patienten zeigte, bei denen sich an den ersten Chemotherapiezyklus ggf. weitere Zyklen anschlossen, war der mit NEPA erreichte Behandlungseffekt über die folgenden Zyklen stabil. Die absolute Verbesserung des Anteils der Patienten mit vollständigem Ansprechen betrug in den Zyklen 2, 3 und 4²⁰ 13,6 %, 13,5 % bzw. 9,2 %. In allen der genannten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

²⁰ Nur in den Zyklen 2-4 war die Anzahl der weiterhin behandelten Patienten ausreichend hoch, um aussagekräftige und belastbare Aussagen zum Behandlungseffekt zu ermöglichen.

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes "Vollständiges Ansprechen" werden auch durch die Auswertung der darin kombinierten Endpunkte "Kein Erbrechen" und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" bestätigt.

Im Endpunkt "Kein Erbrechen" betrug die absolute Risikodifferenz des Vergleichs von NEPA mit Palonosetron in der Gesamtphase des ersten Zyklus 7,7 % (95 % KI: 3,3 %; 12,1 %) und war somit von klinisch relevantem Ausmaß. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,55 [1,21; 1,99], $p < 0,001$).

Ebenso war auch der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in akuter und in verzögerter Phase unter NEPA statistisch signifikant höher als unter Palonosetron (ARD [95 % KI]: 3,6 % [0,4 %; 6,8 %] bzw. 6,2 % [2,0 %; 10,4 %]).

In der Analyse des Endpunktes "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" zeigt sich, dass in der Gesamtphase des ersten Chemotherapiezyklus im NEPA-Arm 4,9 % (95 % KI: 0,9 %; 8,9 %) mehr der Patienten ohne den Einsatz von Rescue-Medikation auskamen als im Palonosetron-Arm. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,41 [1,07; 1,85], $p = 0,014$).

Der Unterschied in der gesamten Phase war hierbei insbesondere auf die weniger häufige Anwendung der Rescue-Medikation unter NEPA in der verzögerten Phase zurückzuführen (ARD [95 % KI]: 5,2 % [1,4 %; 9,1 %]), während in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation etwa gleich war (ARD [95 % KI]: 1,2 % [-1,4 %; 3,9 %]). In der Betrachtung der Ansprechraten über die Zyklen 2-4 zeigt sich, dass der Anteil der Patienten, die im NEPA-Arm ohne die zusätzliche Anwendung von Rescue-Medikation auskamen, konstant bei etwa 89 % lag, während der Anteil im Palonosetron-Arm in einem Bereich von 79-84 % und damit konstant niedriger als im NEPA-Arm lag.

Der Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" wurde von NEPA ebenfalls positiv beeinflusst. Im Vergleich zu Palonosetron litten in der Gesamtphase des ersten Chemotherapie-Zyklus in der NEPA-Gruppe 5,5 % (95 % KI: 0,8 %; 10,1 %) der Patienten weniger unter bedeutender Übelkeit (≥ 25 mm auf der VAS) als in der Palonosetron-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,32 [1,04; 1,66], $p = 0,020$).

Der Unterschied im Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der gesamten Phase des ersten Chemotherapiezyklus ist wahrscheinlich im Wesentlichen auf den Unterschied der Wirksamkeit in der verzögerten Phase zurückzuführen. Während in dieser Phase eine absolute Verbesserung des Anteils der Responder um 5,6 % (95 % KI: 1,1 %; 10,1 %) zu beobachten war, war in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit nahezu gleich (ARD [95 % KI]: -0,6 % [-4,0 %; 2,8 %]).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch in den nachfolgenden Zyklen 2-4 in der Gesamtphase konstant, die absolute Risikodifferenz betrug in den einzelnen Zyklen

jeweils etwa 5 % zu Gunsten von NEPA. In allen Zyklen wurde statistische Signifikanz erreicht.

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes "Vollständiger Schutz" waren konsistent zu den Ergebnissen der darin kombinierten Einzelendpunkte "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine bedeutende Übelkeit". Die absolute Risikodifferenz in der gesamten Phase des ersten Zyklus betrug 5,9 % (95 % KI: 0,9 %; 10,9 %), d.h. NEPA führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung des vollständigen Schutzes. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war wie bei den Einzelendpunkten statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,29 [1,04; 1,60], $p=0,020$).

Im Endpunkt "Keine Übelkeit", bei dem das Ansprechkriterium im Vergleich zu "Keine bedeutende Übelkeit" sehr viel stringenter definiert wurde (Übelkeit <5 mm statt <25 mm auf der VAS), zeigte sich numerisch sowohl in der verzögerten (ARD [95 % KI]: 3,8 [-1,3; 8,9]) als auch in der gesamten Phase (ARD [95 % KI]: 3,1 [-2,0; 8,2]) ebenfalls ein Vorteil von NEPA gegenüber Palonosetron. Der Unterschied war in beiden Phasen jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI], verzögert: 1,16 [0,95; 1,43]; OR [95 % KI], gesamt: 1,13 [0,92; 1,39]).

In der Analyse des kombinierten Endpunktes "Vollständige Kontrolle" zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 % KI]: 1,19 [0,97; 1,47], $p=0,095$), wobei jedoch auch hier ein numerischer Vorteil zu Gunsten von NEPA vorlag (ARD [95 % KI]: 4,3 % [-0,8 %, 9,4 %]). Dies ist sicherlich zum Teil auch auf die stringendere Definition des Endpunktes "Keine Übelkeit" zurückzuführen, die dazu führt, dass die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes "Vollständige Kontrolle" etwas stärker durch diese Komponente getrieben werden, als durch die beiden anderen Komponenten "Kein Erbrechen" und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation".

Konsistent zu den Ergebnissen der Endpunkte "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Vollständiges Ansprechen" wurden auch die "Zeit bis zur ersten emetischen Episode" (HR [95 % KI]: 0,674 [0,545; 0,835], $p<0,001$), die "Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" (HR [95 % KI]: 0,741 [0,582; 0,944], $p=0,015$) und die "Zeit bis zum Scheitern der Behandlung" (HR [95 % KI]: 0,720 [0,595; 0,872], $p<0,001$) durch den Einsatz von NEPA jeweils statistisch signifikant verlängert.

In Bezug auf ihre Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) berichteten über den gesamten Behandlungszeitraum des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet 78,5 % der Patienten im NEPA-Arm, dass Übelkeit und Erbrechen keinen Einfluss auf ihre alltäglichen Aktivitäten (*no impact on daily life*, NIDL) gehabt hätten. Unter Palonosetron betrug der Anteil Patienten mit NIDL hingegen nur 72,1 %. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz im klinischen relevanten Ausmaß von 6,3 % (95 % KI: 1,9 %; 10,7 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war sowohl im Gesamt-Score ($p=0,005$) als auch in den Domänen-Scores "Übelkeit" ($p=0,015$) und "Erbrechen" ($p=0,001$) statistisch signifikant.

NEPA wurde in NETU-08-18 ähnlich gut vertragen wie Palonosetron. Zwar trat im ersten Zyklus bei 76,0 % der Patienten unter NEPA mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, und damit bei 6,1 % (95 % KI: 1,5 %; 10,6 %) der Patienten mehr als im Palonosetron-Arm, jedoch handelt es sich hierbei um eine generelle Erhöhung der Inzidenz, die nicht spezifisch auf ein UE oder eine Gruppe von UE zurückzuführen ist. Alle UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Therapiearme auftraten, waren zudem eine Folge der Chemotherapie oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen.

Der in der Gesamtrate der UE im ersten Zyklus beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestätigte sich zudem weder in der Betrachtung der UE mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation (ARD [95 % KI]: 1,2 % [-1,4 %; 3,9 %]) noch bei der Analyse der Multizyklus-Ergebnisse (ARD: 2,9 %).

In der Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität wurde ebenfalls eine Erhöhung der Ereignisrate zu Ungunsten des NEPA-Arms beobachtet (ARD [95 % KI]: 4,0 % [0,8 %; 7,2 %]). Der Unterschied war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,53 [1,09; 2,14], $p=0,0139$). Von den 94 Patienten im NEPA-Arm, bei denen ein UE schwerer Intensität beobachtet wurde, konnte jedoch nur bei 5 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes eine mögliche ursächliche Beziehung zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden (Palonosetron: 0 schwere UE, mit möglicher Beziehung zur Studienmedikation). Es ist daher nicht davon auszugehen, dass NEPA zu einer Erhöhung schwerer UE im Vergleich zu Palonosetron führt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der Studie NETU-08-18 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD [95 % KI]: 0,3 % [-1,1 %; 1,7 %] bzw. 0,7 % [-0,2 %; 1,7 %]).

Während der gesamten Studiendauer traten zwei Todesfälle auf, jeweils ein Todesfall im ersten Zyklus und ein Todesfall in der Multizyklus-Extensionsphase. Beide Todesfälle traten unter Palonosetron auf.

Insgesamt erweist sich die Fixdosiskombination der Wirkstoffe Netupitant und Palonosetron als wirksames und sicheres Arzneimittel zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie. NEPA (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung der Morbidität der CINV im Vergleich zur Kombination aus Palonosetron und Dexamethason. Insbesondere Erbrechen, bedeutende Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation werden in klinisch relevantem Ausmaß verringert. Gleichzeitig berichten Patienten unter NEPA einen geringeren Einfluss der CINV auf ihren Alltag, d.h. von einer höheren krankheitsbezogenen Lebensqualität. Der überlegenen Wirksamkeit von NEPA steht ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil entgegen, mit einer höchstens irrelevanten Erhöhung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Palonosetron und Dexamethason.

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.

Die folgenden Abschnitte beschreiben den adjustierten indirekten Vergleich von NEPA mit Ondansetron unter Verwendung des Brückenkomparators Palonosetron. Dieser indirekte Vergleich besteht im Wesentlichen aus zwei direkten Vergleichen, die im Folgenden zur besseren Nachvollziehbarkeit als "Schenkel" des indirekten Vergleichs bezeichnet werden (vgl. auch Abbildung 4-6: Nomenklatur des indirekten Vergleichs):

- NEPA-Schenkel:
Direkter Vergleich von NEPA mit Palonosetron
- Ondansetron-Schenkel:
Direkter Vergleich von Ondansetron und Palonosetron

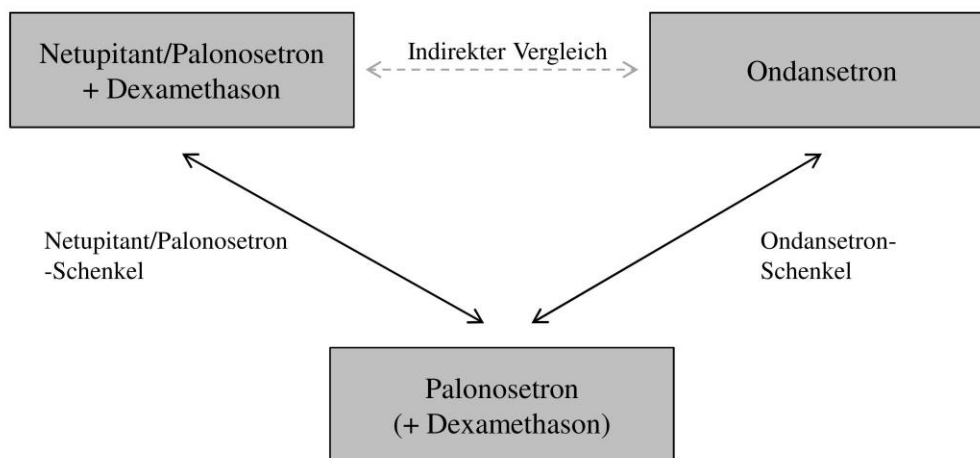


Abbildung 4-6: Nomenklatur des indirekten Vergleichs

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-89: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Indirekter Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NETU-08-18	ja	ja	abgeschlossen	Einzel- und Multi-zyklus ¹	0,5 mg Palonosetron oral + 20 mg Dexamethason oral; 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral als Fixdosiskombination + 12 mg Dexamethason
NETU-10-29	ja	ja	abgeschlossen	Einzel- und Multi-zyklus ¹	300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral als Fixdosiskombination + 12/8 mg Dexamethason oral ³ ; 0,5 mg Palonosetron oral + 125/80 mg Aprepitant oral ⁴ + 12/8 mg Dexamethason ³
PALO-10-01	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus ²	0,5 mg Palonosetron oral + 20/8 mg Dexamethason oral ⁵ ; 0,25 mg Palonosetron i. v. + 20/8 mg Dexamethason oral ⁵
Studien aus Abschnitt 5.3.5.4 des Zulassungsdossiers (other study reports)					
PALO-03-13	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus ¹	0,25 mg Palonosetron oral + 8 mg Dexamethason i. v. / Placebo ⁶ ; 0,5 mg Palonosetron oral + 8 mg Dexamethason i. v. / Placebo ⁶ ; 0,75 mg Palonosetron oral + 8 mg Dexamethason i. v. / Placebo ⁶ ; 0,25 mg Palonosetron i. v. + 8 mg Dexamethason i. v. / Placebo ⁶ ;
PALO-99-03	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus ¹	0,25 mg Palonosetron i. v.; 0,75 mg Palonosetron i. v.; 32 mg Ondansetron i. v.
PALO-99-04	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus ¹	0,25 mg Palonosetron i. v.; 0,75 mg Palonosetron i. v.; 100 mg Dolasetron i. v.
¹⁾ Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden in mehreren, aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen untersucht. ²⁾ Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden innerhalb eines einzelnen Chemotherapiezyklus untersucht. ³⁾ In Abhängigkeit von der angewandten Chemotherapie. Bei HEC: 12 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg einmal täglich an den Tagen 2-4; bei MEC: 12 mg Dexamethason an Tag 1 ⁴⁾ 125 mg Aprepitant an Tag 1, 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
⁵⁾ 20 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg zweimal täglich an den Tagen 2-4 ⁶⁾ Jeweils die Hälfte der Patienten jeder Behandlungsgruppe erhielt 8 mg Dexamethason i. v. an Tag 1, die andere Hälfte erhielt dazu passend Placebo					

Stand der Information: 19.06.2015

Tabelle 4-90: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Indirekter Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NETU-10-29	A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert (hier: Palonosetron oral + Aprepitant oral + Dexamethason)
PALO-10-01	A2 - Prüfindervention nicht wie definiert (hier: Vergleich von Palonosetron oral und Palonosetron i. v.)
PALO-03-13	A2 - Prüfindervention nicht wie definiert (hier: Vergleich von Palonosetron oral und Palonosetron i. v.)
PALO-99-04	A2 - Prüfindervention nicht wie definiert (hier: Dolasetron statt NEPA oder Ondansetron)

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche für den indirekten Vergleich wurde für die beiden Schenkel separat durchgeführt. Da die Fragestellung der Recherche für den NEPA-Schenkel mit der Fragestellung für den direkten Vergleich in Abschnitt 4.3.1 übereinstimmt, wurde keine separate Recherche für diesen Schenkel durchgeführt, sondern es wurde auf die Ergebnisse der Recherche für den direkten Vergleich zurückgegriffen. Diese sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Folgende Abbildung 4-7 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für den Ondansetron-Schenkel.

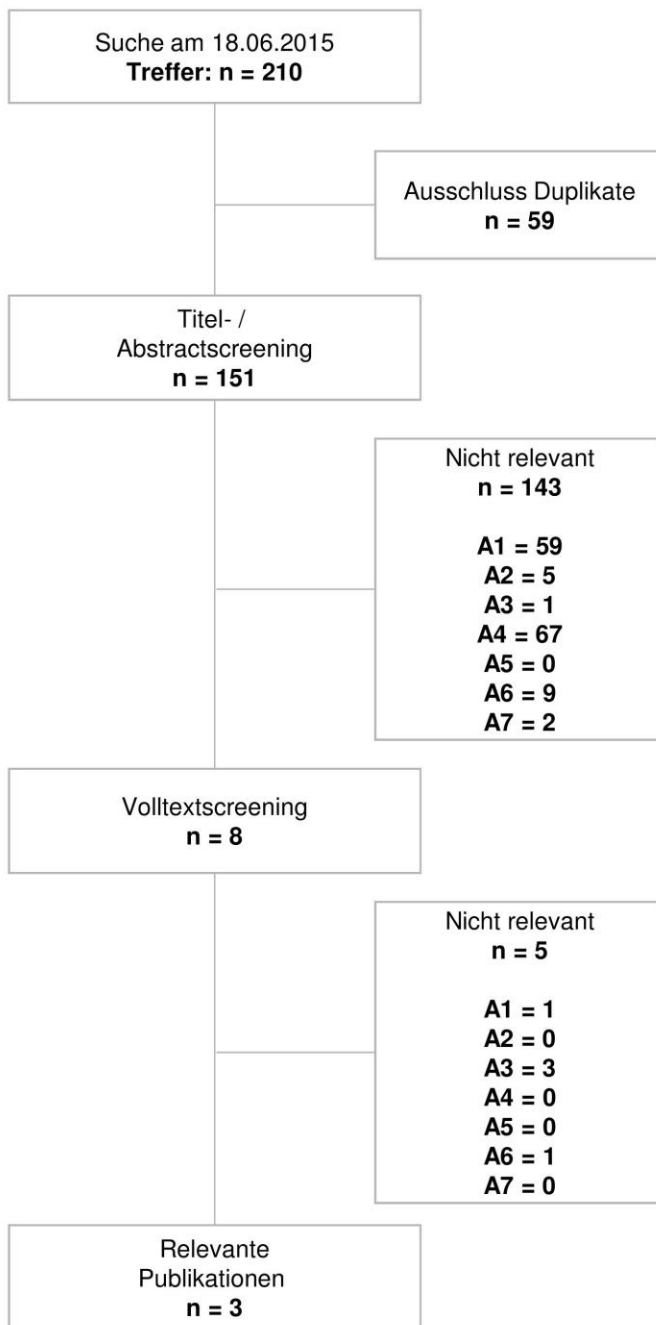


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literatursuche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den indirekten Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Die Suche nach Studien in Studienregistern für den indirekten Vergleich wurde für die beiden Schenkel separat durchgeführt. Da die Fragestellung der Recherche für den NEPA-Schenkel mit der Fragestellung für den direkten Vergleich in Abschnitt 4.3.1 übereinstimmt, wurde keine separate Recherche für diesen Schenkel durchgeführt, sondern es wurde auf die

Ergebnisse der Recherche für den direkten Vergleich zurückgegriffen. Die Ergebnisse der Suche für den direkten Vergleich sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Folgende Tabelle 4-91 zeigt die relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern für den Ondansetron-Schenkel. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle 4-91: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche für Tabelle 4-91 wurde am 07.10.2014 durchgeführt. Eine Aktualisierungsrecherche erfolgte am 19.06.2015.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Indirekter Vergleich

Tabelle 4-92: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NEPA-Schenkel						
NETU-08-18	ja	ja	nein	ja [26]	ja [23, 24]	nein
Ondansetron-Schenkel						
PALO-99-03	nein ¹	ja	nein	ja [28]	nein	ja [29, 30]
Kaushal 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja [31]
¹) Die Studie PALO-99-03 ist jedoch in Abschnitt 5.3.5.4 (<i>other study reports</i>) des Zulassungsdossiers von NEPA hinterlegt. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Bei einer Kontrolle der Vollständigkeit der bibliografischen Recherche durch die Auswertung publizierter Meta-Analysen und systematischer Reviews wurde in der Arbeit von Popovic et al. 2014 [32] eine weitere, zu diesem Zeitpunkt unbekannte Studie identifiziert:

Li ZQ, Xu JM, Liu DQ et al (2009) Phase II trial of [palonosetron]²¹ hydrochloride in the prevention of moderately to severely emetogenic chemotherapy induced nausea and vomiting. *Chin Clin Oncol* 14:487-490

Aufgrund der (wenigen) Angaben in der Veröffentlichung von Popovic et al. 2014 ließe sich eine Relevanz der Studie von Li et al. 2009 für den vorgelegten indirekten Vergleich nicht grundsätzlich ausschließen, auch wenn verschiedene Gründe dagegen zu sprechen scheinen.²² Die Studie von Li ist jedoch weder über MEDLINE, Embase noch Cochrane indexiert – was voraussichtlich auch erklärt, warum sie über die bibliografische Literaturrecherche nicht identifiziert werden konnte – und auch andere Versuche den Volltext oder detaillierte Informationen zu den Ergebnissen zu erhalten waren nicht erfolgreich.

²¹ Palonosetron ist in der eigentlichen Referenz nicht als Intervention genannt, aber aus dem Kontext lässt sich schließen, dass es sich voraussichtlich um diesen Wirkstoff handelt.

²² Gründe, die für einen Ausschluss sprechen könnten: es wurden Patienten mit HEC und MEC behandelt (Einschlusskriterium E1 möglicherweise nicht erfüllt); Darreichungsform von Palonosetron nicht näher definiert (Einschlusskriterium E3 möglicherweise nicht erfüllt)

Die Studie wäre daher entsprechend des Ausschlusskriteriums A6 (Keine Volltextpublikation verfügbar) auszuschließen. Da zudem erhebliche Zweifel an der Relevanz der Studie für den indirekten Vergleich bestehen (siehe Fußnote 22), die anhand der vorliegenden Informationen nicht ausgeräumt werden können, wurde sie im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die für indirekten Vergleich im NEPA-Schenkel eingeschlossene Studie NETU-08-18 wurde bereits ausführlich für den direkten Vergleich beschrieben. Informationen zu Studiendesign und Studienpopulationen dieser Studie finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die folgenden Tabellen beschreiben Studiendesign und Studienpopulationen der im Ondansetron-Schenkel eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ¹
PALO-99-03	RCT, doppelblind, Double-Dummy, parallel, multizentrisch, multinational, stratifiziert (Geschlecht, vorherige Erfahrung mit Chemotherapie, Verwendung von Kortikosteroiden ²)	Erwachsene Patienten mit geplanter moderat emetogener Chemotherapie	32 mg Ondansetron (n=185) 0,25 mg Palonosetron (n=189) 0,75 mg Palonosetron (n=189) ³	Einzelzyklus ² , Behandlung an Tag 1 des Zyklus, Nachbeobachtung bis Tag 5 (Wirksamkeit) bzw. Tag 14 (Sicherheit)	58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Vereinigtes Königreich, Niederlande, Russland) 8/2000-10/2001	<u>Primärer Endpunkt</u> Vollständiges Ansprechen ⁴ <u>Sekundäre Endpunkte</u> Kein Erbrechen (Anzahl emetischer Episoden) Kein Einsatz von Rescue-Medikation (Einsatz von Rescue-Medikation) Keine bedeutende Übelkeit (Intensität der Übelkeit) Keine Übelkeit (Intensität der Übelkeit) Vollständiger Schutz ⁴ Zeit bis zur ersten emetischen Episode Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ⁴ Lebensqualität, gemessen mit FLIE ⁵ Gesamtzufriedenheit der Patienten Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Todesfälle

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

Kaushal 2010	RCT, monozentrisch, offen, Crossover-Design	Erwachsene Patienten mit geplanter moderat emetogener Chemotherapie	16 mg Ondansetron + 16 mg Dexamethason (n=30) ⁶ 0,25 mg Palonosetron + 16 mg Dexamethason (n=30) ⁶	Zwei Zyklen, Behandlung an Tag 1 des Zyklus, Nachbeobachtung bis Tag 5 (Wirksamkeit); Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten sind nicht beschrieben	Department of Radiotherapy des Post Graduate Institute of Medical Sciences in Rohtak, Indien Die Publikation macht keine Angaben zum Zeitraum der Durchführung	Die Publikation definiert keinen der Endpunkte als primären Endpunkt der Studie. Untersuchte Endpunkte waren: Kein Erbrechen (Patienten mit Erbrechen) Keine bedeutende Übelkeit (Patienten mit Übelkeit) Keine Übelkeit (Patienten mit Übelkeit)
<p>¹⁾ Angegeben ist die Bezeichnung, die in diesem Dossier für den Endpunkt verwendet wird und (falls abweichend) in Klammern die Bezeichnung im entsprechenden Studienbericht bzw. der entsprechenden Publikation.</p> <p>²⁾ Die Verwendung von Kortikosteroiden wurde im 5. Amendement des Studienprotokolls als zusätzliches Stratifikierungskriterium festgelegt, kam jedoch nicht mehr zum Tragen, da die Rekrutierung neuer Patienten vor Implementierung des Amendements abgeschlossen war.</p> <p>³⁾ Die Dosierung von 0,75 mg Palonosetron i. v. ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher im Weiteren nicht mehr betrachtet.</p> <p>⁴⁾ Kombiniertes Endpunkt</p> <p>⁵⁾ Die Lebensqualität wurde separat für die akute (0-24 Stunden) und die verzögerte Phase (25-96 Stunden) erhoben</p> <p>⁶⁾ Für den ersten Zyklus wurden 30 Patienten 1:1 auf beide Interventionen randomisiert. Im zweiten Zyklus wurden die Patienten entsprechend des Crossover-Designs mit der jeweils anderen Intervention behandelt.</p>						

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

Studie	Ondansetron (+ Dexamethason)	Palonosetron (+ Dexamethason)	Erlaubte Zytostatika in der Chemotherapie
PALO-99-03	32 mg Ondansetron; intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	0,25 mg Palonosetron; intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	<u>Moderat-emetogene Chemotherapie:</u> Jegliche Anwendung von Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosamid, Irinotecan oder Mitoxantron; Methotrexat >250 mg/m ² ; Cyclophosphamid <1.500 mg/m ² ; Doxorubicin <25 mg/m ² ; Cisplatin ≤50 mg/m ² (über 1-4 Stunden angewendet)
Kaushal 2010	16 mg Ondansetron zusammen mit 16 mg Dexamethason; intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	0,25 mg Palonosetron zusammen mit 16 mg Dexamethason; intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie	<u>Moderat-emetogene Chemotherapie:</u> 60 mg/m ² Docetaxel i. v. und 300 mg/m ² Carboplatin i. v. und 600 mg/m ² 5-Fluorouracil i. v.

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

	Ondansetron (+ Dexamethason)	0,25 mg Palonosetron (+ Dexamethason)	0,75 mg Palonosetron (+ Dexamethason)
PALO-99-03			
N	185	189	189
Geschlecht, n (%)			
männlich	52 (28,1)	54 (28,6)	51 (27,0)
weiblich	133 (71,9)	135 (71,4)	138 (73,0)
Ethnie, n (%)			
weiß	183 (98,9)	186 (98,4)	188 (99,5)
schwarz	0	0	0
asiatisch	0	2 (1,1)	0
hispanisch	1 (0,5)	1 (0,5)	0
andere	1 (0,5)	0	1 (0,5)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (Standardabweichung)	55,3 (10,8)	56,1 (11,7)	54,8 (10,1)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (Standardabweichung)	71,0 (13,0)	71,7 (13,3)	69,4 (13,6)

Größe (cm)			
Mittelwert (Standardabweichung)	165,5 (8,1)	165,0 (7,2)	165,4 (8,5)
Alkoholkonsum, n (%)			
Nein	78 (42,2)	89 (47,1)	84 (44,4)
Selten	73 (39,5)	75 (39,7)	71 (37,6)
Gelegentlich	23 (12,4)	15 (7,9)	27 (14,3)
Regelmäßig	11 (5,9)	9 (4,8)	7 (3,7)
Tabakkonsum, n (%)			
Nichtraucher	127 (68,6)	132 (69,8)	132 (69,8)
Ehemaliger Raucher	23 (12,4)	28 (14,8)	19 (10,1)
Raucher	35 (18,9)	28 (14,8)	38 (20,1)
Chemotherapie-Erfahrung, n (%)			
Chemotherapie-naiv	78 (42,2)	76 (40,2)	80 (42,3)
Chemotherapie-erfahren	107 (57,8)	113 (59,8)	109 (57,7)
Primäre Krebsdiagnose, n (%)			
Brust (weiblich)	105 (56,8)	114 (60,3)	103 (54,5)
Lunge (unbestimmtes Stadium; ausschließlich metastatischer Tumore in der Lunge)	18 (9,7)	14 (7,4)	11 (5,8)
Colon	3 (1,6)	11 (5,8)	11 (5,8)
Rektal	8 (4,3)	7 (3,7)	2 (1,1)
Lunge (kleinzellig, unbestimmtes Stadium)	3 (1,6)	7 (3,7)	9 (4,8)
Magen	6 (3,2)	6 (3,2)	6 (3,2)
Prostata	3 (1,6)	6 (3,2)	1 (0,5)
Blase	12 (6,5)	5 (2,6)	12 (6,3)
Hodgkin-Lymphom	2 (1,1)	3 (1,6)	1 (0,5)
Ovarial	7 (3,8)	2 (1,1)	4 (2,1)
Gallengang	1 (0,5)	0	3 (1,6)
Kaushal 2010¹			
N	30		
Alter (Jahre)			
Minimum; Maximum	25; 60		
¹) Es werden keine weiteren Angaben zu Patientencharakteristika in der Publikation zur Studie angegeben. Für PALO-99-03 ist die Sicherheitspopulation dargestellt. Kaushal et al. 2010 unterscheiden keine Auswertungspopulationen.			

Studiendesign

PALO-99-03

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, balancierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design mit einem stratifizierten aktiven Komparator. Es war geplant, 567 Patienten in die Studie aufzunehmen, aufgeteilt in 3 Gruppen mit jeweils 189 Patienten. Letztlich wurden 563 Patienten aufgenommen. Die Stratifizierungskriterien waren Geschlecht, vorherige Chemotherapie-Erfahrung und Verwendung von Kortikosteroiden.²³

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit der einmaligen intravenösen Anwendung von 0,25 mg Palonosetron und 0,75 mg Palonosetron gegenüber der intravenösen Anwendung von 32 mg Ondansetron zur Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie. Da die Anwendung von 0,75 mg Palonosetron in Deutschland nicht zugelassen ist, wird diese im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das sekundäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Palonosetron im Vergleich zu Ondansetron. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung des Effekts der anti-emetischen Kontrolle durch Palonosetron bzw. Ondansetron auf die Lebensqualität der Patienten, die moderat emetogene Chemotherapie erhalten.

Nach einer Screening-Phase von 7 Tagen wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf drei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder 0,25 mg Palonosetron i.v., 0,75 mg Palonosetron i.v. oder 32 mg Ondansetron i.v.; die Anwendung erfolgte jeweils unmittelbar vor Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 5 Tage für die Wirksamkeit und 14 Tage für die Sicherheit (bei Patienten, die an der Extensionsstudie PALO-99-06 teilnehmen sollten: 28 Tage).

Patienten konnten in die Studie PALO-99-03 eingeschlossen werden, wenn sie zum Eintrittszeitpunkt erwachsen, d. h. 18 Jahre oder älter und Chemotherapie-naiv oder -erfahren waren. Zudem musste die Behandlung einer zytologisch oder histologisch bestätigten Krebserkrankung mit moderat-emetogener Chemotherapie geplant sein (alle weiteren Einschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E).

Kaushal 2010

Bei der Studie von Kaushal et al. 2010 handelt es sich um eine monozentrische, offene, randomisierte Studie im Crossover-Design. Es wurden 30 erwachsene Patienten im Alter von 25-60 Jahren untersucht, die am Department of Radiotherapy des Post Graduate Institute of Medical Sciences in Rohtak, Indien mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt wurden. Weitere Angaben zu Patientencharakteristika werden in der Publikation zur Studie nicht angegeben.

²³ Die Verwendung von Kortikosteroiden wurde im 5. Amendement des Studienprotokolls als zusätzliches Stratifizierungskriterium festgelegt, kam jedoch nicht mehr zum Tragen, da die Rekrutierung neuer Patienten vor Implementierung des Amendements abgeschlossen war.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der antiemetischen Wirksamkeit von Palonosetron + Dexamethason mit Ondansetron + Dexamethason.

Die Patienten wurden im ersten Chemotherapiezyklus im Verhältnis 1:1 auf beide Therapiearme randomisiert, für den zweiten Chemotherapiezyklus erfolgte ein Crossover auf den jeweils anderen Therapiearm.

Die Nachbeobachtungszeit für die Wirksamkeit betrug 5 Tage nach Beginn der Chemotherapie, Sicherheitsendpunkte wurden keine erhoben oder sind zumindest nicht berichtet.

Patienten konnten in die Studie von Kaushal et al. 2010 eingeschlossen werden, wenn sie zum Eintrittszeitpunkt erwachsen waren und die Behandlung eines histologisch bestätigten Kopf-Hals-Karzinoms mit moderat emetogener Chemotherapie geplant war (alle weiteren Einschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E).

Patientencharakteristik

PALO-99-03

Insgesamt wurden in der Studie 570 Patienten randomisiert, davon wurden 7 Patienten nicht behandelt und daher nicht ausgewertet. Von den 563 tatsächlich behandelten Patienten erhielten 189 Patienten 0,25 mg Palonosetron, 189 Patienten 0,75 mg Palonosetron und 185 Patienten 32 mg Ondansetron. Da die Dosierung von 0,75 mg Palonosetron außerhalb der europäischen Zulassung von Palonosetron ist, wird die Beschreibung der Patientencharakteristika im Folgenden auf die anderen beiden Gruppen beschränkt.

Von den 185 Patienten im Ondansetron-Arm war mit 71,9% der Patienten der wesentlich höhere Anteil weiblich. Zu Beginn der Studie waren die Patienten in diesem Arm im Schnitt $55,3 \pm 10,8$ Jahre alt, $165,5 \pm 8,1$ cm groß und $71,0 \pm 13,0$ kg schwer. Im 0,25 mg Palonosetron-Arm waren 71,4% der 189 Patienten weiblich und zu Beginn der Studie durchschnittlich $56,1 \pm 11,7$ Jahre alt, $165,0 \pm 7,2$ cm groß und $71,7 \pm 13,3$ kg schwer. Mit 98,9% bzw. 98,4% waren die Patienten in beiden Armen fast ausschließlich weiß. Jeweils nur 2 bzw. 3 Patienten in beiden Armen waren von anderer Ethnie (asiatisch, hispanisch oder andere).

Die meisten Patienten in beiden Armen gaben an, dass sie entweder keinen (42,2% bzw. 47,1%) oder nur gelegentlich (39,5% bzw. 39,7%) Alkohol zu sich nehmen. Ein geringerer Anteil berichtete von gelegentlichem Alkoholkonsum (12,4% bzw. 7,9%), nur wenige Patienten gaben an, regelmäßige Trinker zu sein (5,9% bzw. 4,8%). Weiterhin waren 68,6% bzw. 69,8% der Patienten in der Studie Nichtraucher, 12,4% bzw. 14,8% waren ehemalige Raucher und 18,9% bzw. 14,8% aktive Raucher.

In beiden Armen waren mehr Patienten Chemotherapie-erfahren (57,8% bzw. 59,8%) als Chemotherapie-naiv (42,2% bzw. 40,2%).

Die primäre Krebsdiagnose war bei einem überwiegenden Anteil der Patienten Brustkrebs (56,8% bzw. 60,3%). Ansonsten wurden bei den eingeschlossenen Patienten 10 weitere

primäre Krebsdiagnosen vergeben, von denen keine einen Anteil von 10 % in einer Gruppe überschritt.

Es konnten keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die genannten Kriterien zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

Kaushal 2010

Die Publikation von Kaushal et al. 2010 berichtet lediglich, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten zwischen 25-60 Jahre alt waren. Weitere Informationen zu Patientencharakteristika werden nicht berichtet.

Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den einzelnen Studien des indirekten Vergleichs

Da die Studie von Kaushal et al. 2010 in Bezug auf die Demographie der eingeschlossenen Patienten lediglich eine Angabe zur Altersspanne macht, ist die Ähnlichkeit gegenüber den anderen beiden Studien des indirekten Vergleichs nicht sicher zu beurteilen. Aus den vorhandenen Informationen lässt sich jedoch auch nicht auf bedeutende Unterschiede zwischen der Studie von Kaushal und den übrigen Studien des indirekten Vergleichs schließen.

Die Patienten der Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 waren hingegen vergleichbar in Alter (NETU-08-18: 54 Jahre bzw. PALO-99-03: 55-56 Jahre), Gewicht (71-72kg bzw. 71-72 kg) und Größe (160-161 cm bzw. 165-166 cm).

Aufgrund der unterschiedlichen Durchführungsländer der beiden Studien ergaben sich leichte Unterschiede in Bezug auf die eingeschlossenen Ethnien. Während in PALO-99-03 fast ausschließlich weiße Patienten eingeschlossen wurden (98-100%), nahmen an NETU-08-18 auch Patienten asiatischer (14 %) oder hispanischer (5-6 %) Abstammung teil.

Leichte Unterschiede bestehen auch in Hinblick auf die Geschlechterverteilung in den beiden Studien. Während an NETU-08-18 fast ausschließlich weibliche Patienten teilnahmen (98 %), war ein wesentlicher Anteil der Patienten in PALO-99-03 männlich (27-29 %), wenn auch der überwiegende Anteil (71-73 %) weiterhin von weiblichen Patienten gestellt wurde.

Weiterhin hatte ein wesentlicher Anteil der Patienten in PALO-99-03 bereits mindestens eine Chemotherapie abgeschlossen (58-60 %) während alle Patienten in NETU-08-18 entsprechend des Einschlusskriteriums 3 therapie-naiv gegenüber zytotoxischer Chemotherapie sein mussten.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht in Bezug auf die primäre Krebsdiagnose. Während in NETU-08-18 fast ausschließlich Patienten mit Brustkrebs als primäre Krebsdiagnose eingeschlossen wurden (97,4 %), war dies in PALO-99-03 nur bei etwa 55-60 % der Patienten der Fall. Aus den Einschlusskriterien der Studie von Kaushal et al. 2010 lässt sich wiederum schließen, dass ausschließlich Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom in der Studie behandelt wurden. Ein möglicher Einfluss der Unterschiede in Bezug auf die

primäre Krebsdiagnose wäre insbesondere dann gegeben, wenn die unterschiedlichen Diagnosen zu Unterschieden in der Chemotherapie-Behandlung führen, d.h. insbesondere wenn Zytostatika unterschiedlicher Emetogenität eingesetzt würden. In allen Studien waren die erlaubten Chemotherapie-Schemata jedoch eng vorgegeben und in allen Fällen handelt es sich um moderat emetogene Chemotherapien.

Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs durch die Unterschiede in Bezug auf Geschlecht und vorherige Chemotherapie-Erfahrung näher charakterisieren zu können, wurden für die Endpunkte „Vollständiges Ansprechen“, „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“, „Vollständiger Schutz“ und „Unerwünschte Ereignisse“ Interaktionstests mit den entsprechenden Subgruppen betrachtet. Die Ergebnisse dieser Tests lieferten jedoch für beide Subgruppen keinen Hinweis auf Effektmodifikation.²⁴ Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die zwischen den Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 beobachteten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zu einer Verzerrung des indirekten Vergleichs führen könnten.

Der Alkohol- und Tabakkonsum der Patienten in den beiden Studien war hingegen vergleichbar, wobei Patienten in PALO-99-03 tendenziell mehr Alkohol konsumierten und tendenziell öfter Raucher oder Ex-Raucher waren.

Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien jedoch gering, sodass die Ähnlichkeit der Studien für die Durchführung des indirekten Vergleichs ausreichend ist.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Die Studie von Kaushal et al. 2010 macht keine Angaben zur Ethnie der teilnehmenden Patienten. Aufgrund der monozentrischen Durchführung der Studie in einem indischen Institut ist jedoch davon auszugehen, dass der Großteil der Teilnehmer der Studie asiatische Patienten waren. Andererseits liegen keine Informationen vor, die von einem unterschiedlichen Ansprechen asiatischer Patienten auf die emetogene Chemotherapie bzw. auf die anti-emetische Prophylaxe im Vergleich zu weißen Patienten berichten. Übereinstimmend hierzu zeigen auch die Ergebnisse der Meta-Analyse in den Endpunkten „Kein Erbrechen“ (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2) und „Keine bedeutende Übelkeit“ (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4) keinerlei Heterogenität der Ergebnisse. Es wird daher auch für die Ergebnisse der Studie von Kaushal et al. 2010 von einer vollständigen Übertragbarkeit aus physiologischer/genetischer Perspektive ausgegangen.

²⁴ Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation nach Geschlecht oder vorheriger Chemotherapie-Erfahrung anhand des Interaktionstests nach Woolf, basierend auf dem OR, RR und der ARD [33].

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Auswertungspopulationen

PALO-99-03

ITT-Population

Alle randomisierten Patienten, die die Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten.

Patienten, die nicht die Studienmedikation erhielten, auf die sie randomisiert wurden, wurden in ihrer ursprünglich randomisierten Gruppe ausgewertet.

PP-Population

Alle Patienten, die den ersten Studientag abgeschlossen hatten und die nicht vom Studienprotokoll abwichen.

Patienten, die nicht die Studienmedikation erhielten, auf die sie randomisiert wurden, wurden aus der Auswertung der PP-Population ausgeschlossen. Über den Ausschluss aus der PP-Population aufgrund Verletzungen des Studienprotokolls wurde nach der Datenbereinigung in einem verblindeten Review-Meeting entschieden.

Die PP-Population wurde für den indirekten Vergleich nicht herangezogen.

Sicherheitspopulation

Alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag. "Erhalt der Studienmedikation" war hierbei definiert als die Anwendung jeglichen Teils der Studienmedikation, d. h. auch die Anwendung nur des intravenösen Bolus war ausreichend.

Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation ausgewertet.

Kaushal 2010

In der Publikation von Kaushal et al. 2010 werden keine individuellen Auswertungspopulationen beschrieben. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch darauf schließen, dass die Patienten im Sinne einer ITT-Population ausgewertet wurden, d.h. alle Patienten wurden entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Die folgende Tabelle 4-96 enthält die Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studien im Ondansetron-Schenkel des indirekten Vergleichs. Das Verzerrungspotential für NETU-08-18, der einzigen Studie des NEPA-Schenkels, wurde bereits für den direkten Vergleich bewertet und befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Tabelle 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Indirekter Vergleich (Ondansetron-Schenkel)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PALO-99-06	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
Kaushal 2010	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotentials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

PALO-99-03

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in PALO-99-03 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, d. h. sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten.

Jedoch liegen sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. So entspricht die Anwendung von Ondansetron in PALO-99-03 als einmalige Infusion von 32 mg an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie nicht mehr der heutigen Zulassung von Ondansetron. Diese empfiehlt bei moderat emetogener Chemo-

therapie höchstens die Infusion von 8 mg Ondansetron vor Beginn der Chemotherapie ggf. gefolgt von zwei Infusionen à 8 mg im Abstand von 4 Stunden oder alternativ einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden [10]. Es ist jedoch wichtig festzuhalten, dass Dosierung und Behandlungsmodus von Ondansetron zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zulassungskonform waren. Der Einfluss der abweichenden Dosierung auf die Ergebnisse der Studie wird als gering bewertet. Zudem ist aufgrund der höheren Ondansetron-Dosierung mit einer Verzerrung der Wirksamkeitsergebnisse höchstens zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential in der dargestellten Studie somit als niedrig anzusehen.

Kaushal 2010

Die Informationen in der Publikation von Kaushal et al. 2010 reichen nicht aus, um zu überprüfen, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Als offene Studie waren bei Kaushal 2010 weder Patient noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten.

Ondansetron wurde in der Studie von Kaushal et al. 2010 in einer intravenösen Dosierung von 16 mg intravenös unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie eingesetzt. Gemäß der deutschen Zulassung von Ondansetron ist die einmalige Anwendung von 16 mg vor der Chemotherapie jedoch nur bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie empfohlen. Eine Anwendung von 16 mg verteilt auf eine Infusion vor Beginn der Chemotherapie und eine weitere 4 Stunden später wäre wiederum auch bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie erlaubt. Aufgrund des von der Zulassung abweichenden Behandlungsmodus ist jedoch mit einer Verzerrung der Wirksamkeitsergebnisse höchstens zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen.

Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns und der Unklarheiten in Bezug auf die adäquate Randomisierung von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Vollständiges Ansprechen ¹	Kein Erbrechen	Kein Einsatz von Rescue-Medikation	Keine bedeutende Übelkeit	Keine Übelkeft	Vollständiger Schutz ¹	Vollständige Kontrolle ¹	Maximale Intensität der Übelkeit	Zeit bis zur ersten emetischen Episode	Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation	Zeit bis zum Scheitern der Behandlung ¹	Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)	Gesamtzufriedenheit der Patienten	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Todesfälle
NETU-08-18	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
PALO-99-03	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Kaushal 2010	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Indirekter Vergleich	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein ²	nein ²	nein ²	nein ³	nein	ja	ja	ja	ja

¹) Kombinationsendpunkt

²) Endpunkte mit Ereigniszeitanalyse wurden für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt, da für PALO-99-03 die hierfür notwendigen Angaben zur Hazard Ratio nicht berichtet wurden. Es handelt sich zudem um eine ergänzende Analyse, die im Vergleich zur Analyse des Anteils der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis keine relevante Zusatzinformation enthält.

³) Die Ergebnisse des FLIE-Fragebogens konnten für den indirekten Vergleich nicht verwendet werden, da in den beiden Studien unterschiedliche Phasen ausgewertet wurden (NETU-08-18: Gesamtphase; PALO-99-03: akute und verzögerte Phase, separat).

4.3.2.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT

Die für den indirekten Vergleich im NEPA-Schenkel eingeschlossene Studie NETU-08-18 wurde bereits ausführlich für den direkten Vergleich beschrieben. Informationen zu Operationalisierung, Verzerrungspotential und Ergebnissen der für den indirekten Vergleich berücksichtigten Endpunkte dieser Studie, finden sich in den entsprechenden Abschnitten 4.3.1.3.1.1-4.3.1.3.1.16. In den folgenden Abschnitten werden Informationen zu Studie NETU-08-18 insbesondere nur dann ergänzt, wenn es sich um zusätzliche Informationen für den indirekten Vergleich handelt. Ansonsten wird auf die entsprechenden Abschnitte des direkten Vergleichs verwiesen

Die folgenden Abschnitte beschreiben daher vorwiegend die Informationen zu den im Ondansetron-Schenkel eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs.

4.3.2.1.3.1.1 Vollständiges Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

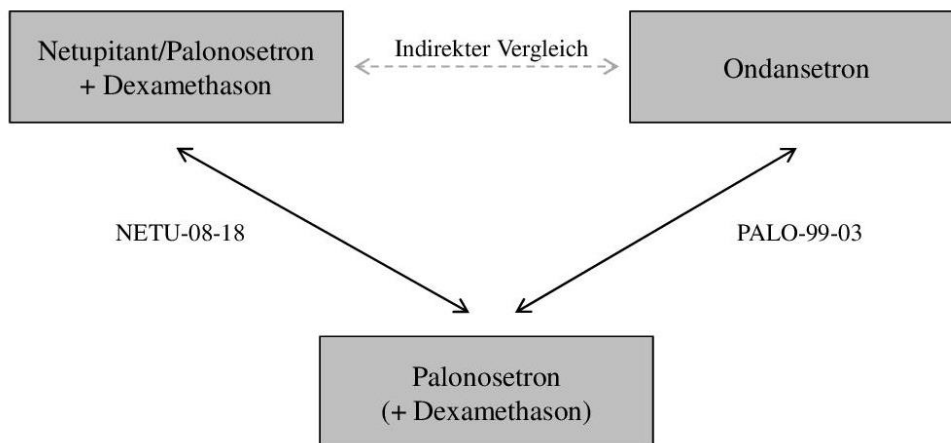


Abbildung 4-8: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-15.
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120 h). Vollständiges Ansprechen war hierbei definiert als kein Erbrechen und kein Einsatz von Rescue-Medikation. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, der Einsatz von Rescue-Medikation und die Beurteilung der Intensität der Übelkeit wurden mit Hilfe eines Patiententagebuchs erfasst. Hierbei war eine emetische Episode definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einmaliges oder mehrmaliges Erbrechen, das nicht durch eine Entspannungsphase von mindestens einer Minute vom nächsten Auftreten des Erbrechens getrennt war • jegliches Würgen über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten • jegliches Würgen über einen Zeitraum von weniger als 5 Minuten in Kombination mit Erbrechen, das nicht durch eine Entspannungsphase von mindestens einer Minute vom nächsten Auftreten des Erbrechens getrennt war <p>Intensität und Schwere der Übelkeit wurden für jeden Tag mit Hilfe einer vierteiligen Likert-Skala erhoben. Die 4 Stufen der Skala waren folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - keine Übelkeit • 1 - milde Übelkeit • 2 - moderate Übelkeit • 3 - schwere Übelkeit <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Analyse dieses Endpunktes als Non-Responder gewertet.</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 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-16.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	185	189
Gesamte Phase		
Responder, n (%)	93 (50,3)	131 (69,3)
ARD, % [95 % KI] ¹	-19,0 [-28,8; -9,3]	
OR [95 % KI] ¹	0,45 [0,29; 0,68]	
RR [95 % KI] ¹	0,73 [0,61; 0,86]	
p-Wert	<0,001	
Akute Phase		
Responder, n (%)	127 (68,6)	153 (81,0)
ARD, % [95 % KI] ¹	-12,3 [-21,0; -3,6]	
OR [95 % KI] ¹	0,52 [0,32; 0,83]	
RR [95 % KI] ¹	0,85 [0,75; 0,96]	
p-Wert	0,007	
Verzögerte Phase		
Responder, n (%)	102 (55,1)	140 (74,1)
ARD, % [95 % KI] ¹	-18,9 [-28,5; -9,4]	
OR [95 % KI] ¹	0,43 [0,28; 0,66]	
RR [95 % KI] ¹	0,74 [0,64; 0,87]	
p-Wert	<0,001	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die ITT-Population.

In der Gesamtphase der Studie PALO-99-03 erreichten 50,3 % der Patienten im Ondansetron-Arm und 69,3 % der Patienten im Palonosetron-Arm vollständiges Ansprechen, d.h. diese Patienten waren in der gesamten Phase frei von Erbrechen und hatten keine Rescue-Medikation angewendet. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von -19,0% (95 % KI: [-28,8%; -9,3%]) und damit einem höheren absoluten Risiko im Ondansetron-Arm im Vergleich zum Palonosetron-Arm. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,45 [0,29; 0,68], $p < 0,001$).

Ebenso wie in der gesamten Phase war auch die Ansprechrate in der akuten Phase (ARD [95 % KI]: -12,3% [-21,0%; -3,6%]) und in der verzögerten Phase (ARD [95 % KI]: -18,9% [-28,5%; -9,4%]) in der Ondansetron-Gruppe niedriger als in der Palonosetron-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in beiden Phasen statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,52 [0,32; 0,83], $p < 0,001$ bzw. 0,43 [0,28; 0,66], $p < 0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Für beide Schenkel des indirekten Vergleichs liegt jeweils nur eine einzige Studie vor. Die Überprüfung der Homogenität ist daher nicht möglich.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-102: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,45 [1,16; 1,82]	1,12 [1,04; 1,19]	7,7 [3,0; 12,4]	0,001
Akute Phase	1,35 [0,99; 1,83]	1,04 [1,00; 1,08]	3,4 [-0,1; 6,9]	0,055
Verzögerte Phase	1,46 [1,16; 1,85]	1,11 [1,04; 1,18]	7,4 [2,9; 12,0]	0,001
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Gesamte Phase	0,45 [0,29; 0,68]	0,73 [0,61; 0,86]	-19,0 [-28,8; -9,3]	<0,001
Akute Phase	0,52 [0,32; 0,83]	0,85 [0,75; 0,96]	-12,3 [-21,0; -3,6]	0,007
Verzögerte Phase	0,43 [0,28; 0,66]	0,74 [0,64; 0,87]	-18,9 [-28,5; -9,4]	<0,001
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ¹				
Gesamte Phase	3,24 [2,00; 5,23]	1,54 [1,28; 1,85]	26,7 [15,9; 37,6]	<0,001
Akute Phase	2,62 [1,48; 4,61]	1,23 [1,08; 1,39]	15,7 [6,3; 25,1]	<0,001
Verzögerte Phase	3,40 [2,07; 5,58]	1,49 [1,26; 1,76]	26,4 [15,8; 36,9]	<0,001
¹) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-9 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

Im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" in der Gesamtphase eine deutliche Überlegenheit von NEPA gegenüber der Vergleichstherapie Ondansetron, die sich in einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate von 26,7 % [95 % KI: 15,9 %; 37,6 %] ausdrückt. Der Unterschied zwischen den beiden Interventionen im indirekten Vergleich ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 3,24 [2,00; 5,23], p<0,001).

Ebenso wie in der Gesamtphase war NEPA Ondansetron im indirekten Vergleich auch in der akuten (OR [95 % KI]: 2,62 [1,48; 4,62]) und verzögerten Phase (OR [95 % KI]: 3,40 [2,07; 5,58]) statistisch signifikant überlegen.

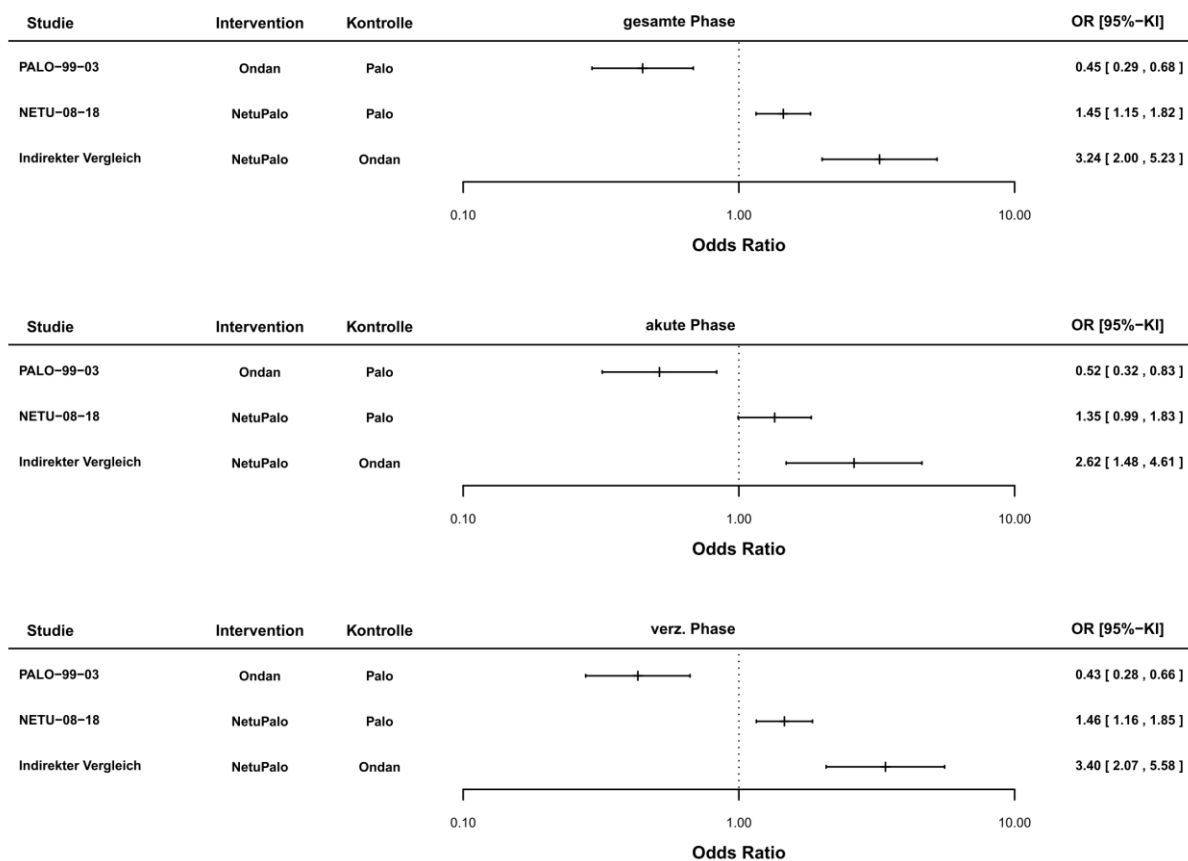


Abbildung 4-9: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" (Odds Ratio)

OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr

deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi® dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die i.v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt dieser Unterschiede besser einschätzen zu können, wurden folgende Interaktionstests betrachtet: In der Studie NETU-08-18 wurde auf Interaktion bezüglich der Region getestet ($p=0,336$), in der Studie PALO-99-03 bezüglich Geschlecht ($p=0,710$) und Chemotherapieerfahrung ($p=0,739$).²⁵ In keinem Fall wurde ein Hinweis auf Interaktion festgestellt.

Insgesamt ist die Effektstärke so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven Effekt ausgegangen werden muss.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

²⁵ Die p-Werte der Interaktionstests bezüglich Geschlecht und Chemotherapieerfahrung sind das Ergebnis eines Woolf-Tests, der auf der ARD basiert.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.2 Kein Erbrechen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03 Kaushal 2010		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

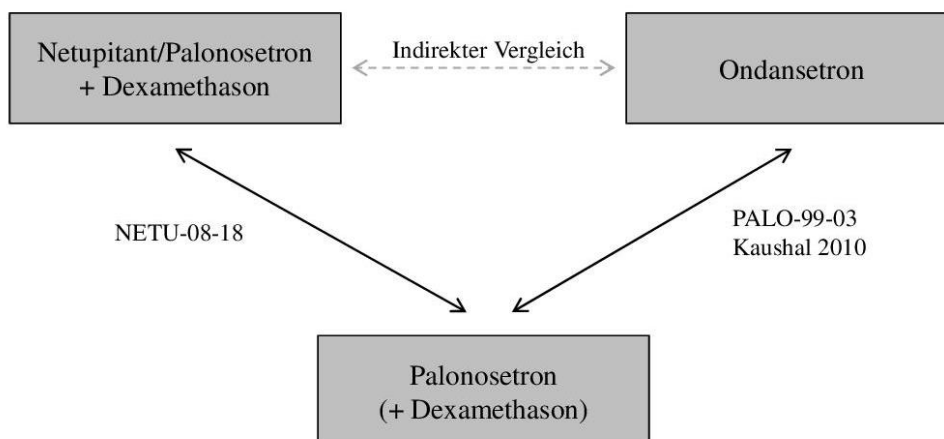


Abbildung 4-10: Endpunkt "Kein Erbrechen" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von "Kein Erbrechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-20
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der akuten (0-24h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-99.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Analyse dieses Endpunktes als Non-Responder gewertet.</p>
Kaushal 2010	<p>Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der akuten (0-24h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase wurde im Krankenhaus durchgeführt, während Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase durch die Angehörigen des Patienten aufgezeichnet wurden. Die Angehörigen wurden hierbei detailliert aufgeklärt, wie die Aufzeichnung durchzuführen war.</p> <p>Der Anteil der Patienten ohne Erbrechen ist in der Studie durch den Anteil der Patienten mit <i>complete response</i> definiert. Dieser Ausdruck bezeichnet anders als in den übrigen Studien nicht den kombinierten Endpunkt, sondern eine Ausprägung des Endpunkts "Erbrechen".</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 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Erbrechen" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kaushal 2010	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-21.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Kaushal 2010

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Aufgrund des starken psychologischen Einflusses auf das Auftreten von Erbrechen (vgl. Modul 3), ist eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Zudem ist bereits das Verzerrungspotential auf Studienebene hoch.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit hoch angenommen.

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	185	189
Gesamte Phase¹		
Responder, n (%)	102 (55,1)	142 (75,1)
ARD, % [95 % KI] ²	-20,0 [-29,5; -10,6]	
OR [95 % KI] ²	0,41 [0,26; 0,63]	
RR [95 % KI] ²	0,73 [0,63; 0,86]	
p-Wert	<0,001	
Akute Phase		
Responder, n (%)	132 (71,4)	161 (85,2)
ARD, % [95 % KI]	-13,8 [-22,1; -5,6]	
OR [95 % KI] ²	0,43 [0,26; 0,72]	
RR [95 % KI] ²	0,84 [0,75; 0,93]	
p-Wert	0,001	
Verzögerte Phase¹		
Responder, n (%)	114 (61,6)	152 (80,4)
ARD, % [95 % KI] ²	-18,8 [-27,8; -9,8]	
OR [95 % KI] ²	0,39 [0,25; 0,62]	
RR [95 % KI] ²	0,77 [0,67; 0,88]	
p-Wert	<0,001	
Studie: Kaushal 2011	Ausgewertete Population: nicht bezeichnet	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	30	30
Gesamte Phase		
Responder, n (%)	14 (46,7)	20 (66,7)
ARD, % [95 % KI] ²	-20,0 [-44,6; 4,6]	
OR [95 % KI] ²	0,44 [0,15; 1,24]	
RR [95 % KI] ²	0,70 [0,44; 1,11]	
p-Wert	0,121	

Akute Phase		
Responder, n (%)	24 (80,0)	25 (83,3)
ARD, % [95 % KI] ²	-3,3 [-22,9; 16,2]	
OR [95 % KI] ²	0,80 [0,22; 2,97]	
RR [95 % KI] ²	0,96 [0,76; 1,22]	
p-Wert	0,739	
Verzögerte Phase		
Responder, n (%)	20 (66,7)	23 (76,7)
ARD, % [95 % KI] ²	-10,0 [-32,7; 12,7]	
OR [95 % KI] ²	0,61 [0,20; 1,90]	
RR [95 % KI] ²	0,87 [0,63; 1,20]	
p-Wert	0,392	
<p>¹⁾ Da der Studienbericht von PALO-99-03 jeweils nur den Anteil Patienten ohne Erbrechen je Studientag berichtet und nicht kumuliert für verzögerte und gesamte Phase, wurden die entsprechenden Anteile aus einer bereits vorliegenden jedoch nicht veröffentlichten Analyse übernommen.</p> <p>²⁾ Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron</p> <p>KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR.</p> <p>KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i></p>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Kein Erbrechen" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Kein Erbrechen" liegen im Ondansetron-Schenkel Ergebnisse aus beiden eingeschlossenen Studien vor. Für die PALO-99-03-Studie wurde die ITT-Population ausgewertet, für die Studie von Kaushal et al. eine nicht näher bezeichnete Population, die jedoch alle randomisierten Patienten mit einschließt.

In der Gesamtphase der Studie PALO-99-03 berichteten 55 % der Patienten im Ondansetron-Arm, dass sie frei von Erbrechen waren. Der Anteil der Patienten ohne Erbrechen im Palonosetron-Arm betrug hingegen 75 %. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz zwischen den Behandlungsarmen von -20,0 % (95 % KI: -29,5 %; -10,6 %), der Unterschied war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,41 [0,26; 0,63], $p < 0,001$).

Ebenso wie in der Gesamtphase war auch der Unterschied der Ansprechraten in der akuten (OR [95 % KI]: 0,43 [0,26; 0,72], $p = 0,001$) und der verzögerten Phase [OR [95 % KI]: 0,39 [0,25; 0,62], $p < 0,001$) statistisch signifikant.

In der Studie von Kaushal et al. 2010 betrug der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der gesamten Phase im Ondansetron-Arm 46,7% und im Palonosetron-Arm 66,7%. Die absolute Risikodifferenz betrug somit -20,0% (95% KI: -44,6%; 4,6%), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 0,44 [0,15; 1,24], $p=0,121$). Hierbei ist zu beachten, dass die Präzision der Schätzungen in der Kaushal-Studie durch die geringe Anzahl teilnehmender Patienten im Vergleich zur Studie PALO-99-03 verringert war.

Sowohl in der akuten Phase als auch in der verzögerten Phase war ebenso eine Tendenz zu niedrigerer Ansprechraten im Ondansetron-Arm im Vergleich zum Palonosetron-Arm zu beobachten (ARD [95% KI]: -3,3% [-22,9%; 16,2%] bzw. -10,0% [-32,7%; 12,7%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war in beiden Phasen wie auch bereits schon in der Gesamtphase statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 0,80 [0,22; 2,97], $p=0,739$ bzw. 0,61 [0,20; 1,90], $p=0,392$).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Die Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010, die im Ondansetron-Schenkel für den Endpunkt "Kein Erbrechen" meta-analytisch zusammengefasst wurden, zeigen keine Hinweise auf Heterogenität.

Der Test auf Heterogenität der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 führt in allen drei Phasen zu einem $p_{Q} \geq 0,2$ und das I^2 -Maß ist 0 (vgl. Tabelle 4-107). Außerdem sind die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 von Tendenz und Ausmaß der Effektschätzer sehr ähnlich.

Tabelle 4-107: Endpunkt "Kein Erbrechen" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse

	OR		RR		ARD	
	I ²	P _Q	I ²	P _Q	I ²	P _Q
Gesamte Phase	0	0,900	0	0,848	0	1,000
Akute Phase	0	0,393	3 %	0,311	0	0,332
Verzögerte Phase	0	0,480	0	0,476	0	0,479
OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - absolute Risikodifferenz						

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-108: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,53 [1,20; 1,95]	1,11 [1,04; 1,17]	7,7 [3,3; 12,1]	<0,001
Akute Phase	1,45 [1,04; 2,03]	1,04 [1,00; 1,08]	3,6 [0,4; 6,8]	0,030
Verzögerte Phase	1,45 [1,12; 1,87]	1,08 [1,03; 1,14]	6,2 [2,0; 10,4]	0,004
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Gesamte Phase	0,41 [0,26; 0,63]	0,74 [0,63; 0,86]	-20,0 [-29,5; -10,6]	<0,001
Akute Phase	0,43 [0,26; 0,72]	0,84 [0,75; 0,93]	-13,8 [-22,1; -5,6]	0,001
Verzögerte Phase	0,39 [0,25; 0,62]	0,77 [0,67; 0,88]	-18,8 [-27,8; -9,8]	<0,001
Kaushal 2010				
Gesamte Phase	0,44 [0,15; 1,24]	0,70 [0,44; 1,11]	-20,0 [-44,6; 4,6]	0,121
Akute Phase	0,80 [0,22; 2,97]	0,96 [0,76; 1,22]	-3,3 [-22,9; 16,2]	0,739
Verzögerte Phase	0,61 [0,20; 1,90]	0,87 [0,63; 1,20]	-10,0 [-32,7; 12,7]	0,392
Meta-Analyse ¹				
Gesamte Phase	0,41 [0,27; 0,62]	0,73 [0,63; 0,84]	-20,0 [-28,8; -11,2]	<0,001
Akute Phase	0,47 [0,29; 0,76]	0,86 [0,77; 0,95]	-12,3 [-19,9; -4,6]	0,002
Verzögerte Phase	0,42 [0,27; 0,64]	0,78 [0,69; 0,88]	-17,6 [-26,0; -9,2]	<0,001
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ²				
Gesamte Phase	3,72 [2,32; 5,96]	1,52 [1,30; 1,77]	27,7 [17,8; 37,5]	<0,001
Akute Phase	3,08 [1,72; 5,53]	1,21 [1,09; 1,35]	15,8 [7,6; 24,1]	<0,001
Verzögerte Phase	3,48 [2,11; 5,73]	1,39 [1,21; 1,59]	23,8 [14,4; 33,2]	<0,001
¹) Meta-Analyse nach DerSimonian und Laird (Random-Effects-Modell) ²) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Meta-Analyse (Ondansetron-Schenkel)

Über beide eingeschlossenen Studien betrachtet war der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der Gesamtphase im Ondansetron-Arm um 20,0% niedriger als im Palonosetron-Arm

(ARD [95 % KI]: -20,0 % [-28,8 %; -11,2 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,41 [0,27; 0,62], $p < 0,001$).

Ebenso wie in der gesamten Phase war der Anteil der Patienten ohne Erbrechen auch in der akuten (OR [95 % KI]: 0,47 [0,29; 0,76]) und der verzögerten Phase (OR [95 % KI]: 0,42 [0,27; 0,64]) im Ondansetron-Arm statistisch signifikant niedriger als im Palonosetron-Arm.

Indirekter Vergleich

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-11 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

Wie beim kombinierten Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" zeigt sich auch in der Einzelkomponente "Kein Erbrechen" eine deutliche Überlegenheit von NEPA im indirekten Vergleich zu Ondansetron. Die absolute Risikodifferenz zwischen den beiden Interventionen beträgt 27,7 % (95 % KI: 17,8 %; 37,5 %) zu Gunsten von NEPA, der Unterschied ist zudem statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 3,72 [2,32; 5,96], $p < 0,001$).

Der Unterschied zwischen den Behandlungen in der Gesamtphase ist in etwa gleichermaßen auf die Unterschiede in der akuten und verzögerten Phase zurückzuführen. In beiden Phasen ist NEPA Ondansetron statistisch signifikant überlegen (OR [95 % KI]: 3,08 [1,72; 5,53], $p < 0,001$ bzw. 3,48 [2,11; 5,73], $p < 0,001$).

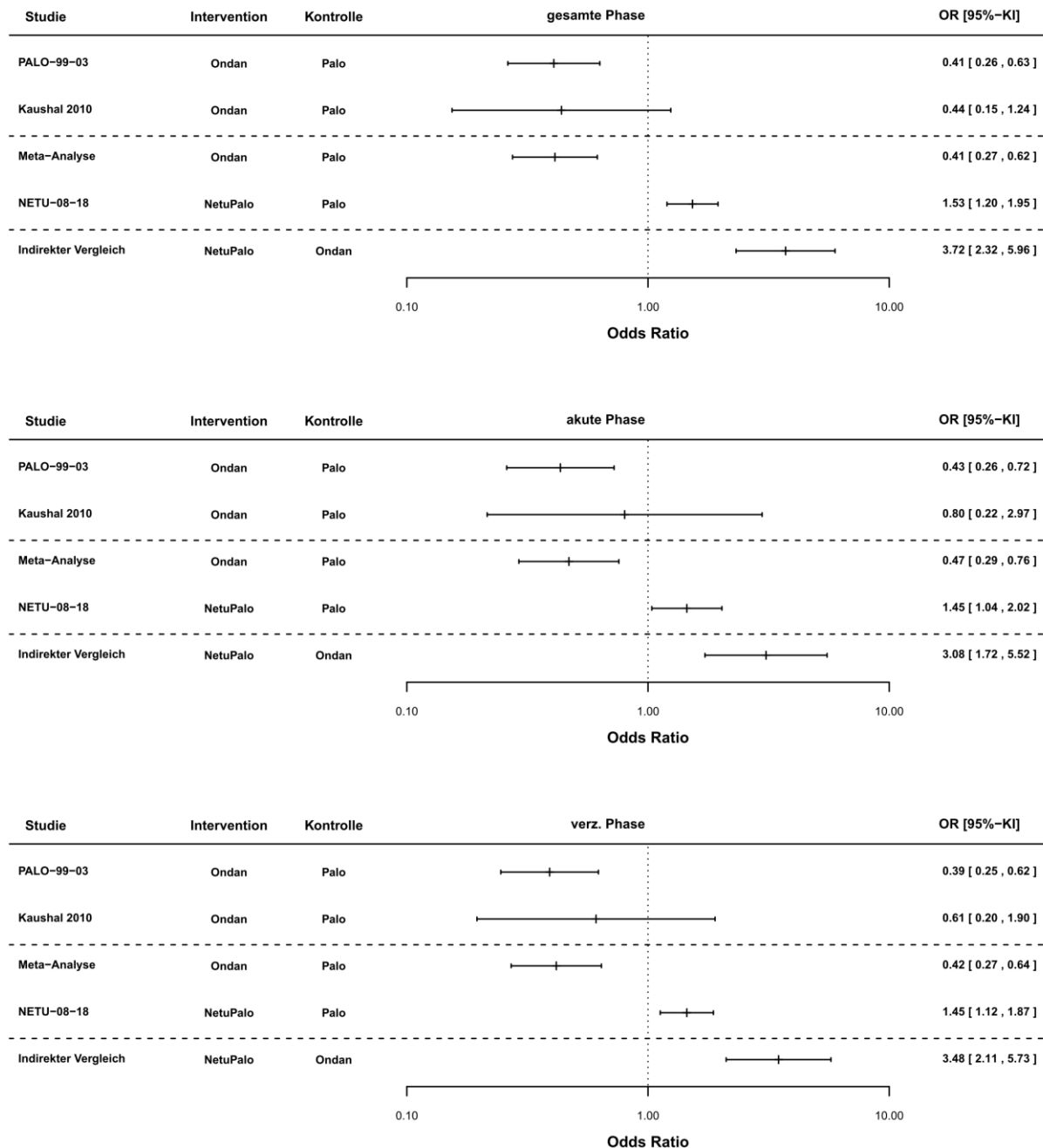


Abbildung 4-11: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Kein Erbrechen" (Odds Ratio)
OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe. Zudem sind die Effekte in den Studien Kaushal 2010 und PALO-99-03, die sich in der zusätzlichen Anwendung von Dexamethason unterscheiden, sehr homogen, sodass von einer nur geringen Effektmodifikation durch Dexamethason ausgegangen werden kann.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi® dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die i.v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt der Region besser einschätzen zu können, wurde der Interaktionstest bezüglich der Region aus der Studie NETU-08-18 betrachtet. Es wurde kein Hinweis auf Interaktion festgestellt ($p=0,316$). Für die Patientencharakteristika Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung standen keine geeigneten Auswertungen zur Verfügung.

Insgesamt ist die Effektstärke so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven Effekt ausgegangen werden muss.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Die Studie von Kaushal et al. 2010 macht keine Angaben zur Ethnie der teilnehmenden Patienten. Aufgrund der monozentrischen Durchführung der Studie in einem indischen Institut ist jedoch davon auszugehen, dass der Großteil der Teilnehmer der Studie asiatische Patienten waren. Andererseits liegen keine Informationen vor, die von einem unterschiedlichen Ansprechen asiatischer Patienten auf die emetogene Chemotherapie bzw. auf die anti-emetische Prophylaxe im Vergleich zu weißen Patienten berichten. Übereinstimmend hierzu zeigen auch die Ergebnisse der Meta-Analyse im vorliegenden Endpunkt keinerlei Heterogenität der Ergebnisse. Es wird daher auch für die Ergebnisse der Studie von Kaushal et al. 2010 von einer vollständigen Übertragbarkeit aus physiologischer/genetischer Perspektive ausgegangen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.3 Kein Einsatz von Rescue-Medikation – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

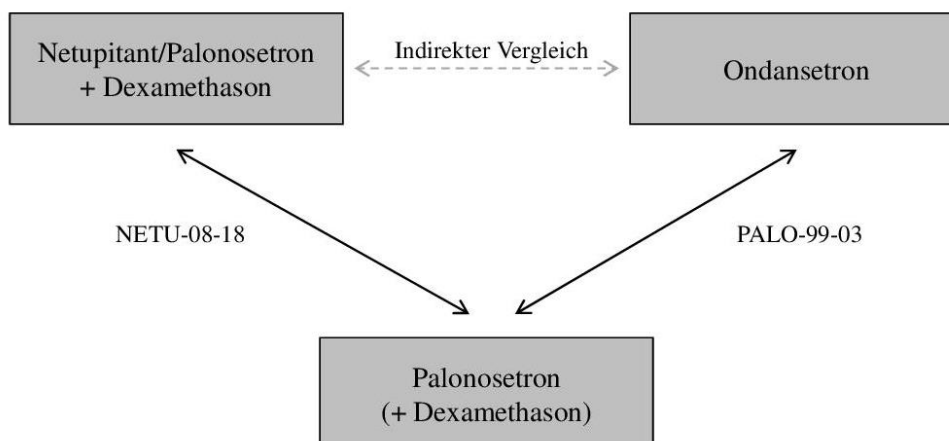


Abbildung 4-12: Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-23
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in der akuten (0-24 h) und der gesamten Phase (0-120 h). Der Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in der verzögerten Phase (25-120 h) ist für die Studie nicht berichtet.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-99.</p> <p>Die Anzahl der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation wurde als Kehrwert der Anzahl der Patienten mit Rescue-Medikation bestimmt (Gruppengröße minus Anzahl Patienten mit Rescue-Medikation gleich Anzahl Patienten ohne Rescue-Medikation).</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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-24.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	185	189
Gesamte Phase		
Responder, n (%)	135 (73,0)	154 (81,5)
ARD, % [95 % KI] ¹	-8,5 [-17,0; 0,0]	
OR [95 % KI] ¹	0,61 [0,38; 1,00]	
RR [95 % KI] ¹	0,90 [0,80; 1,00]	
p-Wert	0,051	
Akute Phase		
Responder, n (%)	161 (87,0)	168 (88,9)
ARD, % [95 % KI] ¹	-1,9 [-8,5; 4,7]	
OR [95 % KI] ¹	0,84 [0,45; 1,57]	
RR [95 % KI] ¹	0,98 [0,91; 1,06]	
p-Wert	0,580	
Verzögerte Phase	<i>Es liegen keine Daten für die verzögerte Phase vor.</i>	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die ITT-Population.

Rescue-Medikation wurde in der Gesamtphase von PALO-99-03 von 27,0 % der Patienten im Ondansetron-Arm und damit von mehr Patienten als im Palonosetron-Arm eingesetzt (18,5 %). Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von -8,5 % (95 % KI: -17,0; 0,0). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,61 [0,38; 1,00], p=0,051).

In der akuten Phase war der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation in beiden Behandlungsarmen etwa gleich (ARD [95 % KI] -1,9 % [-8,5 %; 4,7 %], der Unterschied war auch hier statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,84 [0,45; 1,57], p=0,580).

Für die verzögerte Phase lagen in PALO-99-03 keine Daten für den Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Für beide Schenkel des indirekten Vergleichs liegt jeweils nur eine einzige Studie vor. Die Überprüfung der Homogenität ist daher nicht möglich.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-113: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,39 [1,06; 1,82]	1,06 [1,01; 1,12]	4,9 [1,0; 8,9]	0,016
Akute Phase	1,21 [0,81; 1,80]	1,01 [0,98; 1,04]	1,2 [-1,4; 3,9]	0,362
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Gesamte Phase	0,61 [0,38; 1,00]	0,90 [0,80; 1,00]	-8,5 [-17,0; 0,0]	0,051
Akute Phase	0,84 [0,45; 1,57]	0,98 [0,91; 1,06]	-1,9 [-8,5; 4,7]	0,580
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ¹				
Gesamte Phase	2,27 [1,30; 3,96]	1,19 [1,05; 1,34]	13,5 [4,1; 22,8]	0,004
Akute Phase	1,44 [0,68; 3,02]	1,04 [0,96; 1,12]	3,1 [-4,0; 10,2]	0,338
¹) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-13 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

Im indirekten Vergleich zeigt sich, dass deutlich mehr Patienten unter NEPA ohne Rescue-Medikation auskommen als unter Ondansetron. Die absolute Risikodifferenz zwischen den Interventionen beträgt in der Gesamtphase 13,5 % (95 % KI: 4,1 %, 22,8 %), der Unterschied ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 2,27 [1,30; 3,96], p=0,004).

In der akuten Phase war der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation unter NEPA tendenziell niedriger als unter Ondansetron (ARD [95 % KI]: 3,1 % [-4,0 %; 10,2 %]), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,44 [0,68; 3,02], p=0,338).

Da in PALO-99-03 keine Angaben zum Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation in der verzögerten Phase vorlagen, war ein indirekter Vergleich für diese Phase nicht möglich.

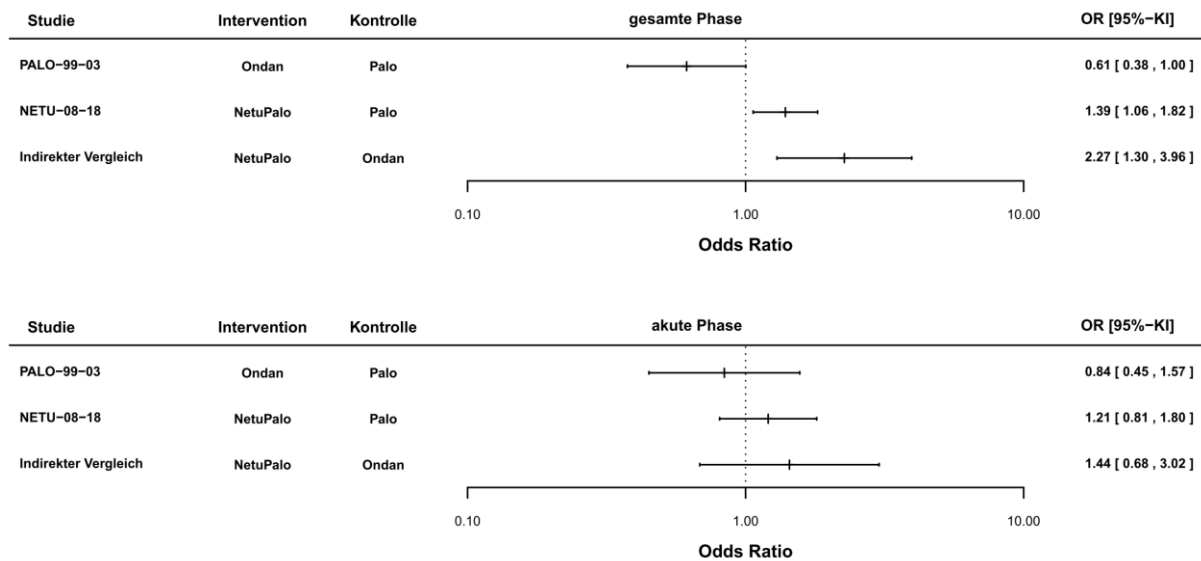


Abbildung 4-13: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" (Odds Ratio)

OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi® dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die

i. v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt dieser Unterschiede besser einschätzen zu können, wurden folgende Interaktionstests betrachtet: In der Studie NETU-08-18 wurde auf Interaktion bezüglich der Region getestet ($p=0,465$), in der Studie PALO-99-03 bezüglich Geschlecht ($p=0,493$) und Chemotherapieerfahrung ($p=0,599$).²⁶ In keinem Fall wurde ein Hinweis auf Interaktion festgestellt.

Insgesamt ist die Effektstärke in der Gesamtphase so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven Effekt ausgegangen werden muss.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie

²⁶ Die p-Werte der Interaktionstests bezüglich Geschlecht und Chemotherapieerfahrung sind das Ergebnis eines Woolf-Tests, der auf der ARD basiert.

eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.4 Keine bedeutende Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03 Kaushal 2010		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

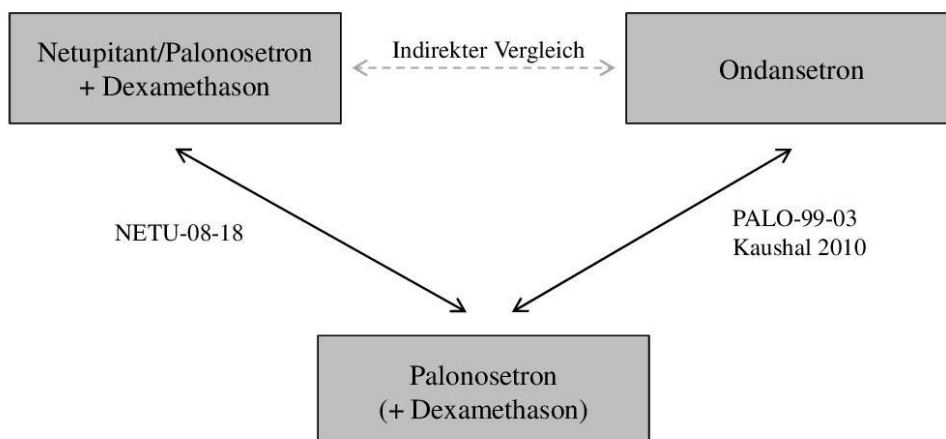


Abbildung 4-14: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von "Keine bedeutende Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-27
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der akuten Phase (0-24h). Der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h) ist in der Studie nicht berichtet.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-99.</p> <p>Die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit wurde bestimmt als Summe der Anzahl Patienten ohne Übelkeit (0) und der Patienten mit milder Übelkeit (1).</p>
Kaushal 2010	<p>Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der akuten (0-24h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase wurde im Krankenhaus durchgeführt, während Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase durch die Angehörigen des Patienten aufgezeichnet wurden. Die Angehörigen wurden hierbei detailliert aufgeklärt, wie die Aufzeichnung durchzuführen war.</p> <p>Die Einschätzung der Übelkeit erfolgte anhand einer vierteiligen Likert-Skala. Die Stufen der Skala waren folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - keine Übelkeit • + - milde Übelkeit • ++ - moderate Übelkeit • +++ - schwere Übelkeit <p>Die Anzahl der Patienten ohne bedeutende Übelkeit wurde bestimmt als Summe der Anzahl Patienten ohne Übelkeit (0) und der Patienten mit milder Übelkeit (+).</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 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine bedeutende Übelkeit" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kaushal 2010	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-28.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Kaushal 2010

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Der Endpunkt ist von grundsätzlich subjektiver Natur, so dass eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen ist. Zudem ist bereits das Verzerrungspotential auf Studienebene hoch.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit hoch angenommen.

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	185	189
Gesamte Phase	<i>Es liegen keine Daten für die gesamte Phase vor</i>	
Akute Phase		
Responder, n (%)	143 (77,3)	162 (85,7)
ARD, % [95 % KI] ¹	-8,4 [-16,3; -0,6]	
OR [95 % KI] ¹	0,57 [0,33; 0,97]	
RR [95 % KI] ¹	0,90 [0,82; 0,99]	
p-Wert	0,037	
Verzögerte Phase	<i>Es liegen keine Daten für die verzögerte Phase vor</i>	
Studie: Kaushal 2011	Ausgewertete Population: nicht bezeichnet	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	30	30
Gesamte Phase		
Responder, n (%)	16 (53,3)	20 (66,7)
ARD, % [95 % KI] ¹	-13,3 [-37,9; 11,2]	
OR [95 % KI] ¹	0,57 [0,20; 1,62]	
RR [95 % KI] ¹	0,80 [0,53; 1,22]	
p-Wert	0,294	
Akute Phase		
Responder, n (%)	23 (76,7)	24 (80,0)
ARD, % [95 % KI] ¹	-3,3 [-24,2; 17,5]	
OR [95 % KI] ¹	0,82 [0,24; 2,81]	
RR [95 % KI] ¹	0,96 [0,73; 1,25]	
p-Wert	0,754	

Verzögerte Phase		
Responder, n (%)	21 (70,0)	23 (76,7)
ARD, % [95 % KI] ¹	-6,7 [-29,0; 15,7]	
OR [95 % KI] ¹	0,71 [0,22; 2,25]	
RR [95 % KI] ¹	0,91 [0,67; 1,24]	
p-Wert	0,560	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" liegen im Ondansetron-Schenkel Ergebnisse aus beiden eingeschlossenen Studien vor. Für die PALO-99-03-Studie wurde die ITT-Population ausgewertet, für die Studie von Kaushal et al. eine nicht näher bezeichnete Population, die jedoch alle randomisierten Patienten miteinschließt.

Daten zum Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit liegen für die Studie PALO-99-03 nur für die akute Phase vor. In dieser Phase berichteten 77,3 % der Patienten im Ondansetron-Arm und 85,7 % der Patienten im Palonosetron-Arm von keiner oder höchstens milder Übelkeit, d.h. der Grad der Übelkeit wurde von diesen Patienten als nicht bedeutend wahrgenommen. Die absolute Risikodifferenz zwischen den Gruppen beträgt -8,4 % (95 % KI: -16,3 %; -0,6 %), der Unterschied ist statistisch signifikant (OR [95 % KI: 0,57 [0,33; 0,97]).

In der Studie von Kaushal et al 2010 liegen für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" Ergebnisse aus allen Phasen vor. So war der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der Gesamtphase der Studie im Ondansetron-Arm um 13,3 % niedriger als im Palonosetron-Arm (95 % KI: -37,9 %; 11,2 %). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI: 0,57 [0,20; 1,62], p=0,294).

Zwar lag auch in der akuten und der verzögerten Phase eine numerische Unterlegenheit von Ondansetron gegenüber Palonosetron vor (ARD [95 % KI]: -3,3 % [-24,2 %; 17,5 %] bzw. -6,7 [-29,0; 15,7]), der Unterschied war jedoch auch hier statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,82 [0,24; 2,81], p=0,754 bzw. 0,71 [0,22; 2,25], p=0,560).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Die Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010, die im Ondansetron-Schenkel für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" in der akuten Phase meta-analytisch zusammengefasst wurden, zeigen keine Hinweise auf Heterogenität.

Der Test auf Heterogenität der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 führt zu einem $p_Q \geq 0,2$ und das I^2 -Maß ist 0 (vgl. Tabelle 4-118). Außerdem sind die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 von Tendenz und Ausmaß der Effektschätzer sehr ähnlich.

Tabelle 4-118: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse

	OR		RR		ARD	
	I^2	p_Q	I^2	p_Q	I^2	p_Q
Gesamte Phase	-	-	-	-	-	-
Akute Phase	0	0,589	0	0,674	0	0,654
Verzögerte Phase	-	-	-	-	-	-

OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - absolute Risikodifferenz

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-119: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,31 [1,04; 1,65]	1,08 [1,01; 1,15]	5,5 [0,9; 10,1]	0,021
Akute Phase	0,95 [0,69; 1,30]	0,99 [0,96; 1,03]	-0,6 [-4,0; 2,8]	0,743
Verzögerte Phase	1,34 [1,06; 1,70]	1,08 [1,02; 1,15]	5,6 [1,1; 10,1]	0,015
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Akute Phase	0,57 [0,33; 0,97]	0,90 [0,82; 0,99]	-8,4 [-16,3; -0,6]	0,037
Kaushal 2010				
Gesamte Phase	0,57 [0,20; 1,62]	0,80 [0,53; 1,22]	-13,3 [-37,9; 11,2]	0,294
Akute Phase	0,82 [0,24; 2,81]	0,96 [0,73; 1,25]	-3,3 [-24,2; 17,5]	0,754
Verzögerte Phase	0,71 [0,22; 2,25]	0,91 [0,67; 1,24]	-6,7 [-29,0; 15,7]	
Meta-Analyse ¹				
Akute Phase	0,60 [0,37; 0,98]	0,91 [0,83; 1,00]	-7,8 [-15,1; -0,5]	0,042
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ²				
Gesamte Phase	2,30 [0,79; 6,69]	1,35 [0,88; 2,06]	18,8 [-6,2; 43,8]	0,128
Akute Phase	1,58 [0,88; 2,82]	1,09 [0,99; 1,21]	7,2 [-0,9; 15,3]	0,124
Verzögerte Phase	1,89 [0,58; 6,12]	1,18 [0,86; 1,62]	12,3 [-10,5; 35,1]	0,289
¹) Meta-Analyse nach DerSimonian und Laird (Random-Effects-Modell) ²) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Meta-Analyse (Ondansetron-Schenkel)

Da für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" aus der Studie PALO-99-03 nur Ergebnisse für die akute Phase vorlagen, wurde die Meta-Analyse im Ondansetron-Schenkel auf diese Phase beschränkt.

In der akuten Phase war der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit unter Ondansetron niedriger als unter Palonosetron (ARD [95 % KI]: -7,8 % [-15,1 %; -0,5 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,60 [0,37; 0,98], p=0,042).

Indirekter Vergleich

In der akuten Phase basiert der indirekte Vergleich auf den Ergebnissen der Meta-Analyse von PALO-99-03 und Kaushal 2010, während für die gesamte und die verzögerte Phase ausschließlich Ergebnisse aus der Studie von Kaushal et al. 2010 herangezogen werden konnten. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-15 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

Der indirekte Vergleich von NEPA und Ondansetron zeigt für die Gesamtphase eine deutliche, wenn auch nur numerische Überlegenheit von NEPA. Die absolute Risikodifferenz zwischen den Interventionen beträgt 18,8 % (95 % KI: -6,2 %; 43,8). Ebenso liegt auch in der akuten und in der verzögerten Phase eine numerische Überlegenheit von NEPA vor (ARD [95 % KI]: 7,2 % [-0,9 %; 15,3 %] bzw. 12,3 % [-10,5 %; 35,1 %]). In keiner der Phasen ist jedoch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ($p(\text{gesamt})=0,128$, $p(\text{akut})=0,124$, $p(\text{verzögert})=0,289$).

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe. Zudem sind die Effekte in den Studien Kaushal 2010 und PALO-99-03, die sich in der zusätzlichen Anwendung von Dexamethason unterscheiden, sehr homogen, sodass von einer nur geringen Effektmodifikation durch das Dexamethason ausgegangen werden kann.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi[®] dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die

i. v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt der Region besser einschätzen zu können, wurde der Interaktionstest bezüglich der Region aus der Studie NETU-08-18 betrachtet. Es wurde kein Hinweis auf Interaktion festgestellt ($p=0,327$). Für die Patientencharakteristika Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung standen keine geeigneten Auswertungen zur Verfügung.

Insgesamt ist die Effektstärke so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven, wenn auch nicht statistisch signifikanten Effekt ausgegangen werden kann.

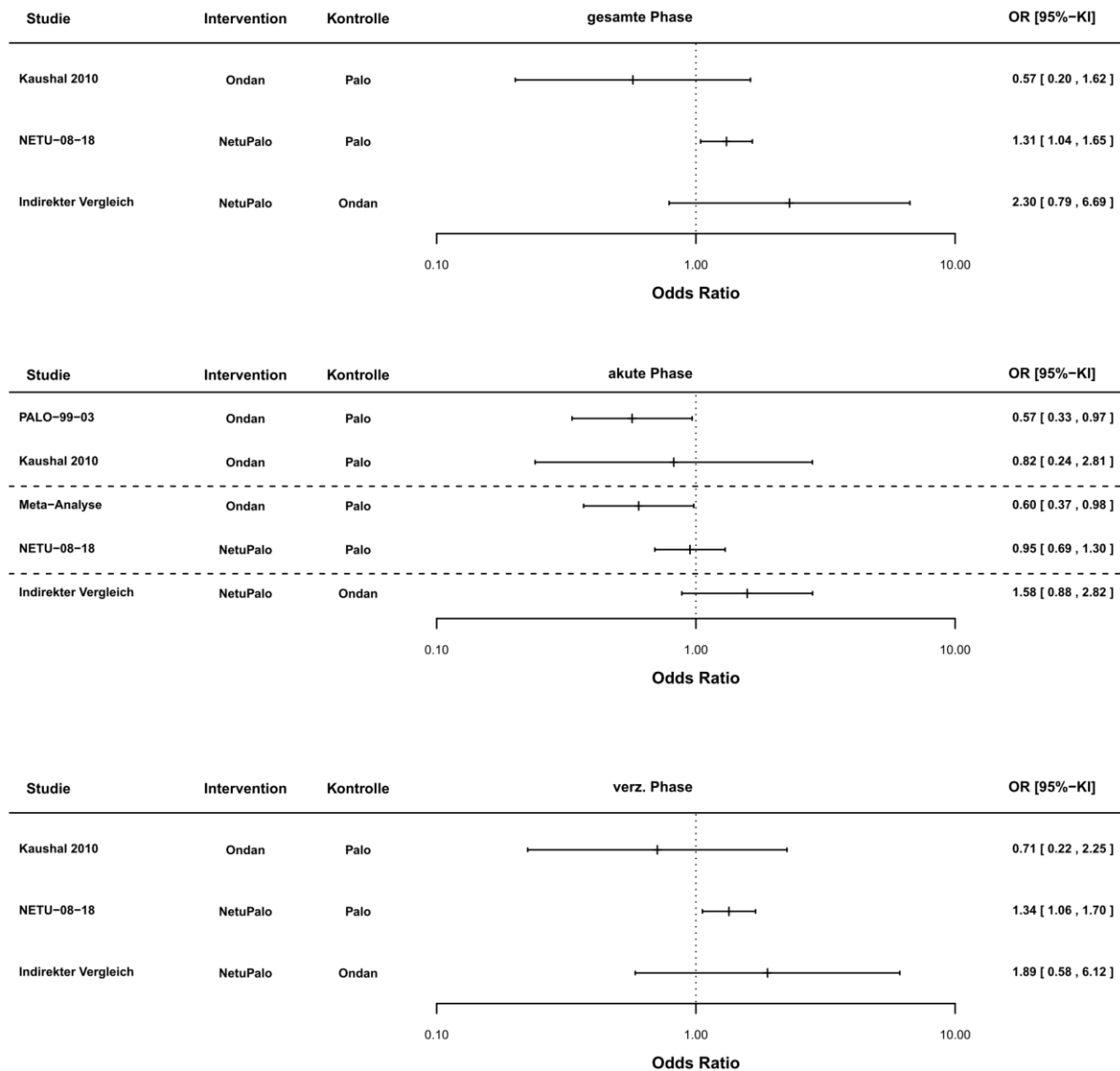


Abbildung 4-15: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" (Odds Ratio)

OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der

Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemetese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe. Zudem sind die Effekte in den Studien Kaushal 2010 und PALO-99-03, die sich in der zusätzlichen Anwendung von Dexamethason unterscheiden, sehr homogen, sodass von einer nur geringen Effektmodifikation durch das Dexamethason ausgegangen werden kann.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi[®] dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die i.v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt der Region besser einschätzen zu können, wurde der Interaktionstest bezüglich der Region aus der Studie NETU-08-18 betrachtet. Es wurde kein Hinweis auf Interaktion festgestellt ($p=0,327$). Für die Patientencharakteristika Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung standen keine geeigneten Auswertungen zur Verfügung.

Insgesamt ist die Effektstärke so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven, wenn auch nicht statistisch signifikanten Effekt ausgegangen werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Die Studie von Kaushal et al. 2010 macht keine Angaben zur Ethnie der teilnehmenden Patienten. Aufgrund der monozentrischen Durchführung der Studie in einem indischen Institut ist jedoch davon auszugehen, dass der Großteil der Teilnehmer der Studie asiatische Patienten waren. Andererseits liegen keine Informationen vor, die von einem unterschiedlichen Ansprechen asiatischer Patienten auf die emetogene Chemotherapie bzw. auf die anti-emetische Prophylaxe im Vergleich zu weißen Patienten berichten. Übereinstimmend hierzu zeigen auch die Ergebnisse der Meta-Analyse im vorliegenden Endpunkt keinerlei Heterogenität der Ergebnisse. Es wird daher auch für die Ergebnisse der Studie von Kaushal et al. 2010 von einer vollständigen Übertragbarkeit aus physiologischer/genetischer Perspektive ausgegangen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.5 Vollständiger Schutz – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

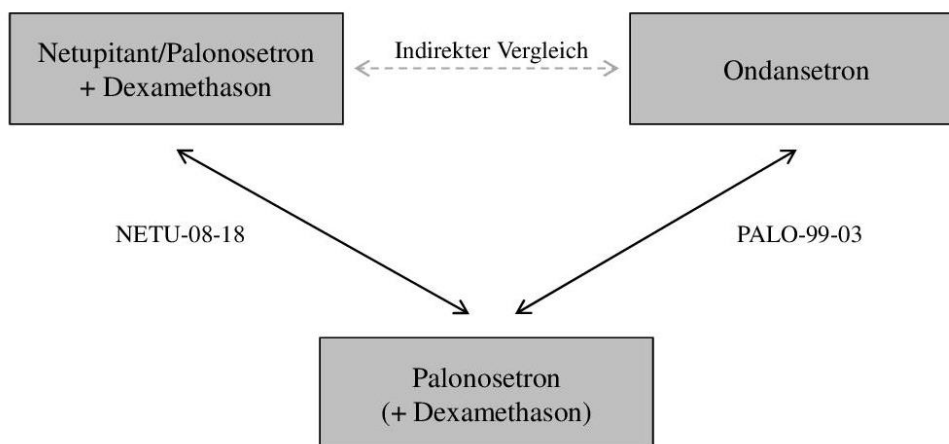


Abbildung 4-16: Endpunkt "Vollständiger Schutz" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von "Vollständiger Schutz"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-37
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz in der akuten (0-24 h) und der gesamten Phase (0-120 h). Der Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz in der verzögerten Phase (25-120 h) ist in der Studie nicht berichtet.</p> <p>Vollständiger Schutz war in der Studie definiert als kein Erbrechen, keine bedeutende Übelkeit (keine oder nur milde Übelkeit) und kein Einsatz von Rescue-Medikation. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-99.</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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiger Schutz" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-38.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	185	189
Gesamte Phase		
Responder, n	83 (44,9)	119 (63,0)
ARD, % [95 % KI] ¹	-18,1 [-28,0; -8,2]	
OR [95 % KI] ¹	0,48 [0,32; 0,72]	
RR [95 % KI] ¹	0,71 [0,59; 0,86]	
p-Wert	<0,001	
Akute Phase		
Responder, n	121 (65,4)	144 (76,2)
ARD, % [95 % KI] ¹	-10,8 [-19,9; -1,6]	
OR [95 % KI] ¹	0,59 [0,38; 0,93]	
RR [95 % KI] ¹	0,86 [0,75; 0,98]	
p-Wert	0,022	
Verzögerte Phase	<i>Es liegen keine Daten für die verzögerte Phase vor</i>	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Vollständiger Schutz" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Vollständiger Schutz" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 – und auch dort nur für die gesamte und die akute Phase – vor. Ausgewertet wurde die ITT-Population.

In der gesamten Phase von PALO-99-03 erreichten 44,9 % der Patienten im Ondansetron-Arm vollständigen Schutz, berichteten also kein Erbrechen, keine bedeutende Übelkeit und hatten auch keine Rescue-Medikation eingesetzt. Im Palonosetron-Arm betrug der Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz hingegen 63,0%. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von -18,1 % (95 % KI: -28,0 %; -8,2 %). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,48 [0,32; 0,72], $p < 0,001$).

Der Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz war in der akuten Phase ebenfalls unter Ondansetron niedriger als unter Palonosetron (ARD [95 % KI]: -10,8 % [-19,9 %; -1,6 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,59 [0,38; 0,93], $p = 0,022$).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Für beide Schenkel des indirekten Vergleichs wurde keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, eine Überprüfung der Homogenität ist daher nicht möglich.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-124: Ergebnisse für "Vollständiger Schutz" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,28 [1,04; 1,58]	1,10 [1,01; 1,20]	5,9 [0,9; 10,9]	0,022
Akute Phase	1,09 [0,83; 1,42]	1,02 [0,97; 1,07]	1,2 [-2,8; 5,2]	0,549
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Gesamte Phase	0,48 [0,32; 0,72]	0,71 [0,59; 0,86]	-18,1 [-28,0; -8,2]	<0,001
Akute Phase	0,59 [0,38; 0,93]	0,86 [0,75; 0,98]	-10,8 [-19,9; -1,6]	0,022
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ¹				
Gesamte Phase	2,68 [1,68; 4,26]	1,55 [1,25; 1,91]	24,0 [12,9; 35,1]	<0,001
Akute Phase	1,84 [1,09; 3,10]	1,18 [1,03; 1,36]	12,0 [2,0; 22,0]	0,023
¹) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-17 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

Auch für den Endpunkt "Vollständiger Schutz" zeigt sich im indirekten Vergleich für die Gesamtphase eine deutliche Überlegenheit von NEPA gegenüber Ondansetron. NEPA führte hierbei zu einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate im indirekten Vergleich zu Ondansetron von 24,0% (95% KI: 12,9%; 35,1%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95% KI]: 2,68 [1,68; 4,26], p<0,001).

In der akuten Phase war NEPA Ondansetron im indirekten Vergleich ebenfalls statistisch signifikant überlegen (OR [95% KI]: 1,84 [1,09; 3,10], p=0,023). Die absolute Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA im indirekten Vergleich beträgt 12,0% (95% KI: 2,0%; 22,0%).

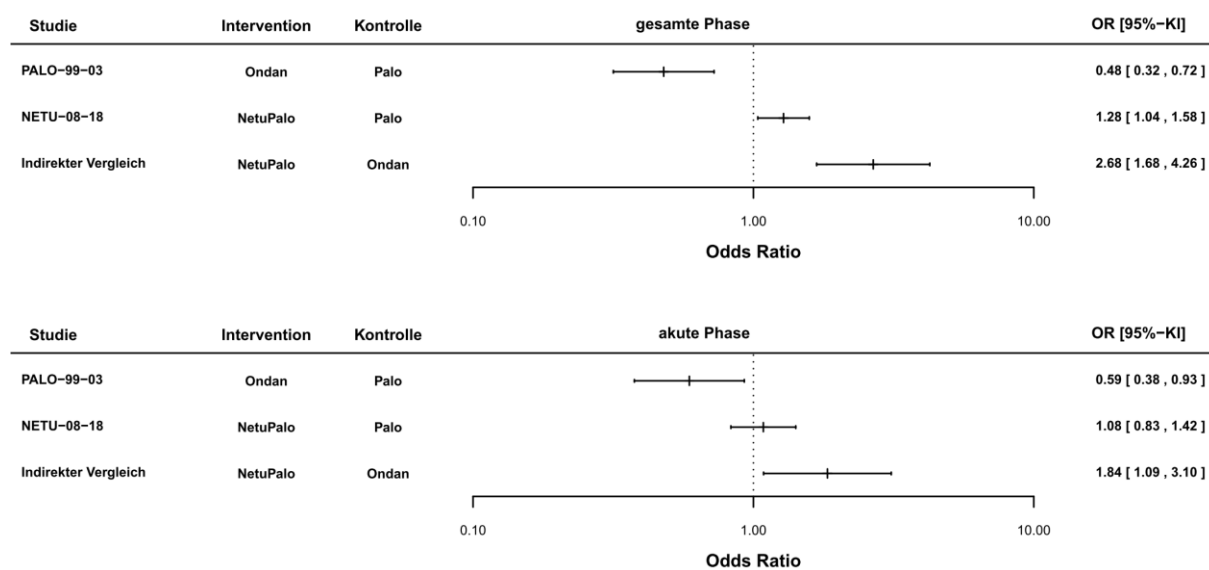


Abbildung 4-17: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Vollständiger Schutz" (Odds Ratio)

OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi® dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die

i. v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt dieser Unterschiede besser einschätzen zu können, wurden folgende Interaktionstests betrachtet: In der Studie NETU-08-18 wurde auf Interaktion bezüglich der Region getestet ($p=0,299$), in der Studie PALO-99-03 bezüglich Geschlecht ($p=0,826$) und Chemotherapieerfahrung ($p=0,810$).²⁷ In keinem Fall wurde ein Hinweis auf Interaktion festgestellt.

Insgesamt ist die Effektstärke in der Gesamtphase so groß, dass selbst bei einer geringen Verzerrung von einem validen positiven Effekt ausgegangen werden muss.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99 %). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie

²⁷ Die p-Werte der Interaktionstests bezüglich Geschlecht und Chemotherapieerfahrung sind das Ergebnis eines Woolf-Tests, der auf der ARD basiert.

eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.6 Keine Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03 Kaushal 2010		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

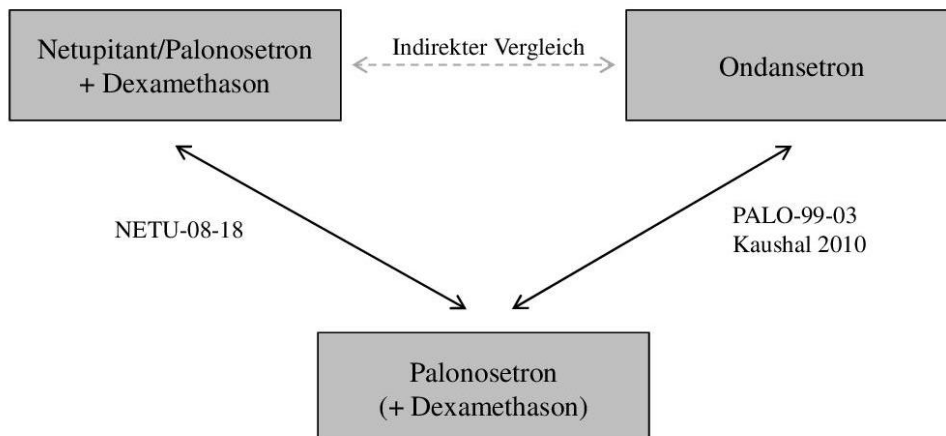


Abbildung 4-18: Endpunkt "Keine Übelkeit" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung von "Keine Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-34
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten ohne Übelkeit in der akuten Phase (0-24h). Der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h) ist in der Studie nicht berichtet.</p> <p>Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und der Einsatz von Rescue-Medikation wurden mit Hilfe eines vom Patienten geführten Tagebuchs dokumentiert. Nähere Informationen hierzu finden sich in Tabelle 4-99.</p> <p>Die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit entspricht der Anzahl der Patienten in der Kategorie "0 - keine Übelkeit".</p>
Kaushal 2010	<p>Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der akuten (0-24h), verzögerten (25-120h) und der gesamten Phase (0-120h).</p> <p>Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der akuten Phase wurde im Krankenhaus durchgeführt, während Übelkeit und Erbrechen in der verzögerten Phase durch die Angehörigen des Patienten aufgezeichnet wurden. Die Angehörigen wurden hierbei detailliert aufgeklärt, wie die Aufzeichnung durchzuführen war.</p> <p>Die Einschätzung der Übelkeit erfolgte anhand einer vierteiligen Likert-Skala. Die Stufen der Skala waren folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 - keine Übelkeit • + - milde Übelkeit • ++ - moderate Übelkeit • +++ - schwere Übelkeit <p>Die Anzahl der Patienten ohne Übelkeit entspricht der Anzahl der Patienten in der Kategorie "0 - keine Übelkeit".</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 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine Übelkeit" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kaushal 2010	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-35.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

Kaushal 2010

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Der Endpunkt ist von grundsätzlich subjektiver Natur, so dass eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen ist. Zudem ist bereits das Verzerrungspotential auf Studienebene hoch.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit hoch angenommen.

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

Tabelle 4-128: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: ITT	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	185	189
Gesamte Phase¹		
Responder, n (%)	67 (36,2)	85 (45,0)
ARD, % [95 % KI] ²	-8,8 [-18,7; 1,2]	
OR [95 % KI] ²	0,69 [0,46; 1,05]	
RR [95 % KI] ²	0,81 [0,63; 1,03]	
p-Wert	0,085	
Akute Phase		
Responder, n	105 (56,8)	114 (60,3)
ARD, % [95 % KI] ²	-3,6 [-13,5; 6,4]	
OR [95 % KI] ²	0,86 [0,57; 1,30]	
RR [95 % KI] ²	0,94 [0,79; 1,12]	
p-Wert	0,485	
Verzögerte Phase¹		
Responder, n (%)	73 (39,5)	98 (51,9)
ARD, % [95 % KI] ²	-12,4 [-22,4; -2,4]	
OR [95 % KI] ²	0,61 [0,40; 0,91]	
RR [95 % KI] ²	0,76 [0,61; 0,95]	
p-Wert	0,016	
Studie: Kaushal 2010	Ausgewertete Population: nicht bezeichnet	
Intervention	Ondansetron	Palonosetron
N	30	30
Gesamte Phase		
Responder, n (%)	11 (36,7)	16 (53,3)
ARD, % [95 % KI] ²	-16,7 [-41,5; 8,2]	
OR [95 % KI] ²	0,51 [0,18; 1,42]	
RR [95 % KI] ²	0,69 [0,39; 1,23]	
p-Wert	0,197	

Akute Phase		
Responder, n (%)	20 (66,7)	22 (73,3)
ARD, % [95 % KI] ²	-6,7 [-29,8; 16,5]	
OR [95 % KI] ²	0,73 [0,24; 2,21]	
RR [95 % KI] ²	0,91 [0,65; 1,27]	
p-Wert	0,574	
Verzögerte Phase		
Responder, n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)
ARD, % [95 % KI] ²	-6,7 [-31,4; 18,1]	
OR [95 % KI] ²	0,76 [0,27; 2,13]	
RR [95 % KI] ²	0,89 [0,59; 1,36]	
p-Wert	0,599	
<p>¹⁾ Da der Studienbericht von PALO-99-03 jeweils nur den Anteil Patienten ohne Erbrechen je Studientag berichtet und nicht kumuliert für verzögerte und gesamte Phase, wurden die entsprechenden Anteile aus einer bereits vorliegenden jedoch nicht veröffentlichten Analyse übernommen.</p> <p>²⁾ Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron</p> <p>KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR.</p> <p>KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ITT - <i>Intention to treat</i></p>		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Keine Übelkeit" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Keine Übelkeit" liegen im Ondansetron-Schenkel Ergebnisse aus beiden eingeschlossenen Studien vor. Für die PALO-99-03-Studie wurde die ITT-Population ausgewertet, für die Studie von Kaushal et al. 2010 eine nicht näher bezeichnete Population, die jedoch alle randomisierten Patienten mit einschließt.

Im Gegensatz zum Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" lagen für den Endpunkt "Keine Übelkeit" Daten aus allen Phasen der Studie PALO-99-03 vor. In der Gesamtphase dieser Studie waren 36,2% der Patienten im Ondansetron-Arm und 45,0% der Patienten im Palonosetron-Arm ohne Übelkeit. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen von -8,8% (95% KI: -18,7%; 1,2%). Ondansetron ist Palonosetron somit numerisch aber nicht statistisch signifikant (OR [95% KI]: 0,69 [0,46; 1,05], p=0,085) unterlegen.

Ebenso wie in der gesamten Phase war auch in der akuten (ARD [95% KI]: -3,6% [-13,5%; 6,4%]) und der verzögerten Phase (ARD [95% KI]: -12,4% [-22,4%; -2,4%]) die Ansprechrate in der Ondansetron-Gruppe niedriger als in der Palonosetron-Gruppe. In der

verzögerten Phase war der Unterschied statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,61 [0,40; 0,91], $p=0,016$), in der akuten Phase lag lediglich eine numerische Unterlegenheit von Ondansetron vor (OR [95 % KI]: 0,86 [0,57; 1,30], $p=0,485$).

In der Studie von Kaushal et al. 2010 waren in der Gesamtphase 36,7% der Patienten unter Ondansetron ohne Übelkeit; unter Palonosetron betrug der Anteil 53,3%. Im Vergleich zu Palonosetron erreichten also unter Ondansetron 16,7% der Patienten weniger das Ansprechkriterium (95 % KI: -41,5%; 8,2). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,51 [0,18; 1,42], $p=0,197$).

Auch in der akuten und der verzögerten Phase war der Anteil der Patienten ohne Übelkeit in der Ondansetron-Gruppe numerisch niedriger als in der Palonosetron-Gruppe (ARD [95 % KI]: -6,7% [-29,8%; 16,5%] bzw. -6,7% [-31,4%; 18,1%]). In beiden Phasen war der Unterschied wie auch schon in der gesamten Phase statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,73 [0,24; 2,21], $p=0,574$ bzw. 0,76 [0,27; 2,13], $p=0,599$).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Die Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010, die im Ondansetron-Schenkel für den Endpunkt "Keine Übelkeit" meta-analytisch zusammengefasst wurden, zeigen keine Hinweise auf Heterogenität.

Der Test auf Heterogenität der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 führt in allen drei Phasen zu einem $p_{Q} \geq 0,2$ und das I^2 -Maß ist 0 (vgl. Tabelle 4-129). Außerdem sind die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 von Tendenz und Ausmaß der Effektschätzer sehr ähnlich.

Tabelle 4-129: Endpunkt "Keine Übelkeit" - Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse

	OR		RR		ARD	
	I ²	P _Q	I ²	P _Q	I ²	P _Q
Gesamte Phase	0	0,578	0	0,622	0	0,562
Akute Phase	0	0,776	0	0,857	0	0,809
Verzögerte Phase	0	0,694	0	0,501	0	0,674
OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - absolute Risikodifferenz						

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-130: Ergebnisse für "Keine Übelkeit" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
Gesamte Phase	1,13 [0,92; 1,39]	1,07 [0,96; 1,19]	3,1 [-2,0; 8,2]	0,237
Akute Phase	1,02 [0,81; 1,28]	1,01 [0,94; 1,08]	0,4 [-4,3; 5,1]	0,877
Verzögerte Phase	1,16 [0,95; 1,43]	1,08 [0,97; 1,19]	3,8 [-1,3; 8,9]	0,148
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
Gesamte Phase	0,69 [0,46; 1,05]	0,81 [0,63; 1,03]	-8,8 [-18,7; 1,2]	0,085
Akute Phase	0,86 [0,57; 1,30]	0,94 [0,79; 1,12]	-3,6 [-13,5; 6,4]	0,485
Verzögerte Phase	0,61 [0,40; 0,91]	0,76 [0,61; 0,95]	-12,4 [-22,4; -2,4]	0,016
Kaushal 2010				
Gesamte Phase	0,51 [0,18; 1,42]	0,69 [0,39; 1,23]	-16,7 [-41,5; 8,2]	0,197
Akute Phase	0,73 [0,24; 2,21]	0,91 [0,65; 1,27]	-6,7 [-29,8; 16,5]	0,574
Verzögerte Phase	0,76 [0,27; 2,13]	0,89 [0,59; 1,36]	-6,7 [-31,4; 18,1]	0,599
Meta-Analyse ¹				
Gesamte Phase	0,66 [0,45; 0,98]	0,79 [0,63; 0,99]	-9,8 [-19,1; -0,6]	0,038
Akute Phase	0,85 [0,57; 1,24]	0,93 [0,80; 1,09]	-4,0 [-13,2; 5,1]	0,395
Verzögerte Phase	0,62 [0,43; 0,91]	0,79 [0,65; 0,96]	-11,6 [-20,9; -2,3]	0,015
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ²				
Gesamte Phase	1,70 [1,10; 2,64]	1,36 [1,06; 1,74]	13,0 [2,4; 23,5]	0,017
Akute Phase	1,20 [0,77; 1,88]	1,08 [0,91; 1,27]	4,4 [-5,9; 14,7]	0,416
Verzögerte Phase	1,87 [1,21; 2,88]	1,36 [1,09; 1,70]	15,4 [4,8; 26,0]	0,005
¹) Meta-Analyse nach DerSimonian und Laird (Random-Effects-Modell) ²) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Meta-Analyse (Ondansetron-Schenkel)

Über beide eingeschlossenen Studien betrachtet, war der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der Gesamtphase im Ondansetron-Arm um 9,8% niedriger als im Palonosetron-Arm (ARD

[95 % KI]: -9,8 % [-19,1 %; -0,6 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 0,66 [0,45; 0,98], p=0,038).

Ebenso wie in der gesamten Phase war der Anteil der Patienten ohne Übelkeit auch in der verzögerten Phase statistisch signifikant niedriger als im Palonosetron-Arm (OR [95 % KI]: 0,62 [0,43; 0,91], p=0,015). In der akuten Phase lag lediglich eine numerische Unterlegenheit von Ondansetron vor (OR [95 % KI]: 0,85 [0,57; 1,24], p=0,395).

Indirekter Vergleich

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-19 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

In Bezug auf den Anteil der Patienten ohne Übelkeit in der gesamten Phase ist NEPA im indirekten Vergleich Ondansetron deutlich überlegen. Die absolute Risikodifferenz beträgt 13,0 % (95 % KI: 2,4 %; 23,5 %), der Unterschied zwischen den Interventionen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,70 [1,10; 2,64], p=0,017).

Ebenso lag auch in der verzögerten und akuten Phase ein Vorteil von NEPA vor. Während NEPA Ondansetron in der verzögerten Phase jedoch statistisch signifikant überlegen war (ARD [95 % KI]: 13,0 [2,4; 23,5]; OR [95 % KI]: 1,87 [1,21; 2,88], p=0,005), war die Ansprechrate in der akuten Phase jedoch lediglich numerisch höher und nicht statistisch signifikant unterschiedlich (ARD [95 % KI]: 4,4 % [-5,9 %; 14,7 %]; OR [95 % KI]: 1,20 [0,77; 1,88], p=0,416).

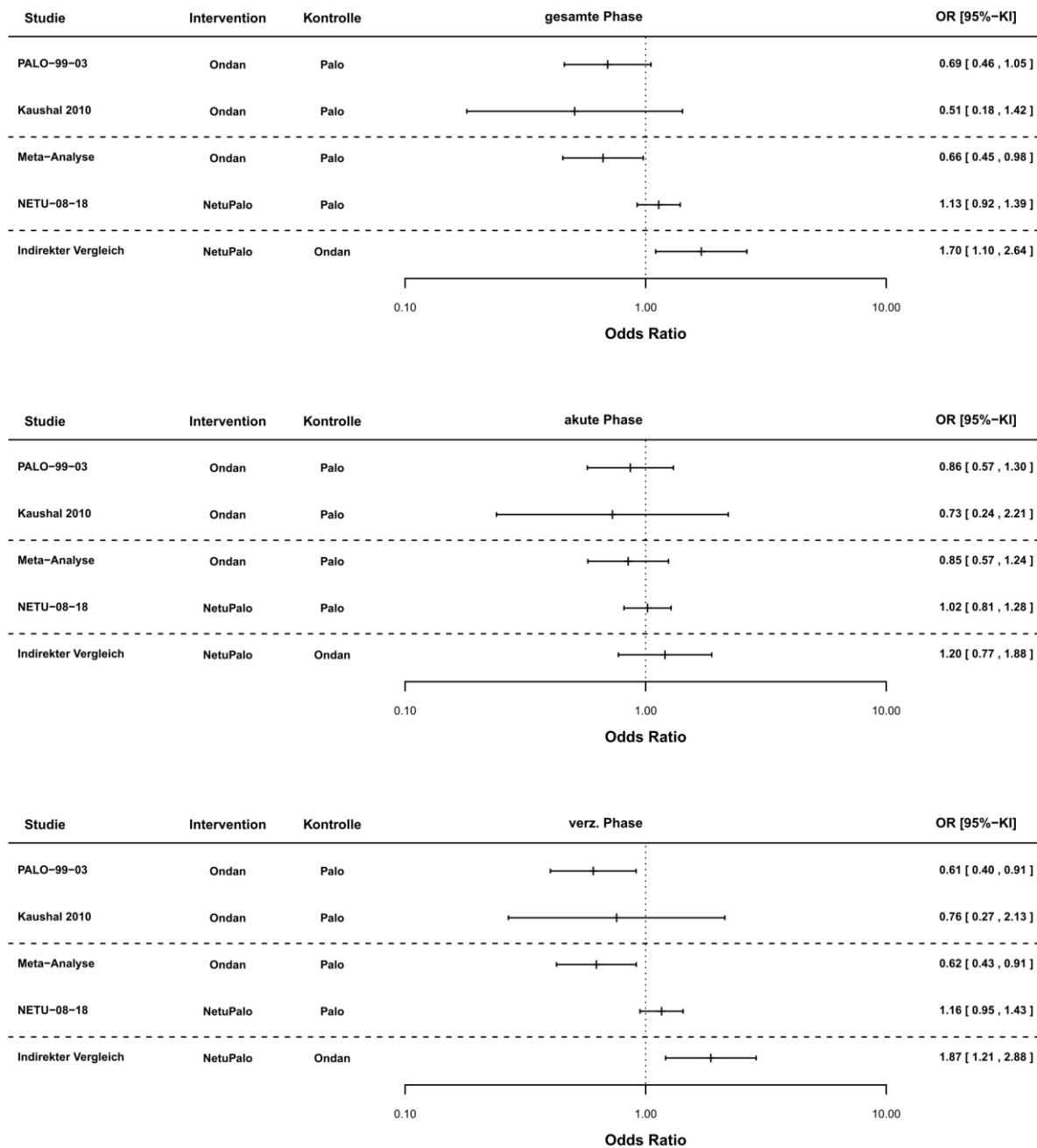


Abbildung 4-19: Indirekter Vergleich - Forest Plots für den Endpunkt "Keine Übelkeit" (Odds Ratio)
 OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

Validität der Ergebnisse

Auch wenn Unterschiede in den Methoden und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien vorliegen, wird die Validität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht zwangsweise beeinträchtigt. Vielmehr wird die Validität genau dann beeinträchtigt, wenn die Unterschiede nicht nur die Ergebnisse der einzelnen Studienarme beeinflussen, sondern vielmehr wenn sie den Gesamteffekt der Studien verzerren [34]. Im Folgenden werden die Unterschiede und deren Auswirkung auf die Validität des indirekten Vergleichs diskutiert.

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe. Zudem sind die Effekte in den Studien Kaushal 2010 und PALO-99-03, die sich in der zusätzlichen Anwendung von Dexamethason unterscheiden, sehr homogen, sodass von einer nur geringen Effektmodifikation durch das Dexamethason ausgegangen werden kann.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi[®] dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die i.v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt der Region besser einschätzen zu können, wurde der Interaktionstest bezüglich der Region aus der Studie NETU-08-18 betrachtet. Es wurde somit ein Beleg auf Interaktion festgestellt ($p=0,037$). Für die Patientencharakteristika Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung standen keine geeigneten Auswertungen zur Verfügung.

Insgesamt ist die Effektstärke jedoch so groß, dass selbst bei einer möglichen Verzerrung von einem validen positiven Effekt ausgegangen werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

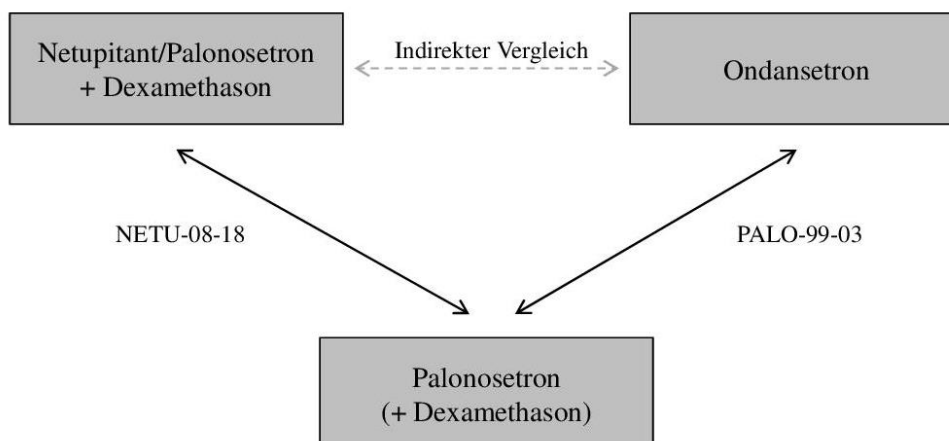


Abbildung 4-20: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-56 Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden im Gegensatz zur Operationalisierung für den direkten Vergleich auch UE der bevorzugten Bezeichnungen Übelkeit und Erbrechen in die Analyse miteinbezogen.
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis gewertet wurde in der Studie jede unerwünschte Veränderung des Zustands des Patienten, d. h. jedes nachteilige oder ungewollte Anzeichen – inklusive abnormer Laborergebnisse –, jedes Symptom oder jede Krankheit, die zeitgleich mit der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, unabhängig davon, ob sie in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation stehen.</p> <p>Operationen oder Krankenhausaufnahmen, die bereits vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant waren, aber im Verlauf der Studie durchgeführt wurden, wurden nicht als UE gewertet.</p> <p>Die Intensität der UE wurde mittels einer dreistufigen Klassifikation vom Prüfarzt als mild, moderat oder schwer beschrieben:</p> <p><i>Mild</i></p> <p>Das Ereignis ist möglicherweise für den Patienten wahrnehmbar, beeinflusst seine täglichen Aktivitäten aber nicht. Eine Intervention wurde üblicherweise nicht durchgeführt, war aber je nach Persönlichkeit des Patienten möglich</p> <p><i>Moderat</i></p> <p>Das Ereignis führt möglicherweise zu Unbehagen beim Patienten, die Ausführung der täglichen Aktivitäten kann eingeschränkt sein. Die Studiendurchführung war weiterhin möglich, eine Intervention war möglicherweise nötig.</p> <p><i>Schwer</i></p> <p>Das Ereignis löst möglicherweise außerordentliches Unbehagen beim Patienten aus, schränkt ihn meist in seinen täglichen Aktivitäten ein und beeinträchtigt möglicherweise die Fortsetzung der Studie. Eine Intervention und/oder die stationäre Aufnahme sind üblicherweise notwendig.</p> <p>UE wurden nach MedDRA Version 3.0 kodiert.</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 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-57.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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 4-134: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	187	187
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	120 (64,2)	114 (61,0)
Unterschied zu Palonosetron, % [95 % KI] ¹	3,2 [-6,6; 13,0]	
OR [95 % KI] ¹	1,15 [0,75; 1,74]	
RR [95 % KI] ¹	1,05 [0,90; 1,23]	
p-Wert	0,522	
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation²		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation, n (%)	26 (13,9)	30 (16,0)
Unterschied zu Palonosetron, % [95 % KI] ¹	-2,1 [-9,4; 5,1]	
OR [95 % KI] ¹	0,85 [0,48; 1,49]	
RR [95 % KI] ¹	0,87 [0,53; 1,41]	
p-Wert	0,562	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron ²) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüferarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. UE - Unerwünschtes Ereignis, KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.13 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die Sicherheitspopulation.

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat in der Studie PALO-99-03 bei 64,2% der Patienten im Ondansetron-Arm und bei 61,0% der Patienten im Palonosetron-Arm auf. Die

absolute Risikodifferenz beträgt 3,2 % (95 % KI: -6,6 %; 13,0 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,15 [0,75; 1,74], p=0,522).

Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation traten bei 16,0 % der Patienten im Palonosetron-Arm und damit leicht häufiger auf als im Ondansetron-Arm (13,9 %). Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von -2,1 % (95 % KI: -9,4 %, 5,1 %) Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,85 [0,48; 1,49], p=0,562).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Für beide Schenkel des indirekten Vergleichs wurde keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, eine Überprüfung der Homogenität ist daher nicht möglich.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-135: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18 ²				
UE	1,36 [1,08; 1,72]	1,09 [1,02; 1,16]	6,1 [1,5; 10,6]	0,009
UE mit Beziehung zur Studienmedikation	1,15 [0,78; 1,69]	1,14 [0,79; 1,62]	1,0 [-1,8; 3,7]	0,490
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
UE	1,15 [0,75; 1,74]	1,05 [0,90; 1,23]	3,2 [-6,6; 13,0]	0,522
UE mit Beziehung zur Studienmedikation ²	0,85 [0,48; 1,49]	0,87 [0,53; 1,41]	-2,1 [-9,4; 5,1]	0,562
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ³				
UE	1,19 [0,74; 1,92]	1,03 [0,87; 1,22]	2,9 [-8,0; 13,7]	0,483
UE mit Beziehung zur Studienmedikation ²	1,36 [0,68; 2,70]	1,31 [0,72; 2,39]	3,1 [-4,6; 10,8]	0,386
<p>¹⁾ Im Gegensatz zum direkten Vergleich werden auch UE mit den PTs Übelkeit und Erbrechen in die Analyse mit einbezogen</p> <p>²⁾ Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte.</p> <p>³⁾ Indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR.</p> <p>Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen.</p> <p>UE - Unerwünschtes Ereignis, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall</p>				

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

In Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation erweist sich NEPA als vergleichbar zu Ondansetron.

Die absolute Risikodifferenz des Anteils der Patienten mit mindestens einem UE beträgt im indirekten Vergleich der beiden Interventionen 2,9% (95% KI: -8,0%; 13,7%) und ist demnach leicht erhöht bei den Patienten unter NEPA. Der Unterschied zwischen den

Anders als in den Studien NETU-08-18 und Kaushal 2010 war Dexamethason in der Studie PALO-99-03 nicht Bestandteil der Studienmedikation. Da Dexamethason jeweils in beiden Studienarmen gegeben wurde, führt dies nicht zwangsweise zu einer Verzerrung der Studienergebnisse und der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen. Es ist daher von einem rein additiven Effekt auszugehen, der jedoch durch die Verwendung der absoluten Risikodifferenz als Effektmaß nivelliert werden kann. Selbst wenn der Effekt aber nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so spricht doch die Tatsache, dass die Ergebnisse sehr deutlich und unabhängig von dem verwendeten Effektmaß (OR, RR, RD) auftreten, klar gegen eine Beeinflussung durch die Dexamethason-Gabe.

Die Studien unterscheiden sich zudem bezüglich der Darreichungsform und der Dosierung des Palonosetrons. In der Studie NETU-08-18 wird 0,5 mg Palonosetron oral, in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010 hingegen 0,25 mg intravenös verabreicht. Ausweislich der in der Fachinformation von Aloxi[®] dargestellten Studiendaten, die sich auf die von Boccia und Kollegen durchgeführte Zulassungsstudie der oralen Formulierung beziehen, sind jedoch die i. v. Formulierung mit 0,25 mg Palonosetron und die orale Formulierung mit 0,5 mg Palonosetron als äquivalent in der Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie anzusehen [5, 22].

Unterschiede, die zwischen den Studien in Bezug auf die tatsächlich eingesetzten Zytostatika bestehen könnten, sind für den indirekten Vergleich vernachlässigbar, da es sich ausnahmslos um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Um den verzerrenden Effekt dieser Unterschiede besser einschätzen zu können, wurden folgende Interaktionstests betrachtet: In der Studie NETU-08-18 wurde auf Interaktion bezüglich der Region getestet ($p=0,488$), in der Studie PALO-99-03 bezüglich Geschlecht ($p=0,553$) und Chemotherapieerfahrung ($p=0,836$).²⁸ In keinem Fall wurde ein Hinweis auf Interaktion festgestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

²⁸ Die p-Werte der Interaktionstests bezüglich Geschlecht und Chemotherapieerfahrung sind das Ergebnis eines Woolf-Tests, der auf der ARD basiert.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

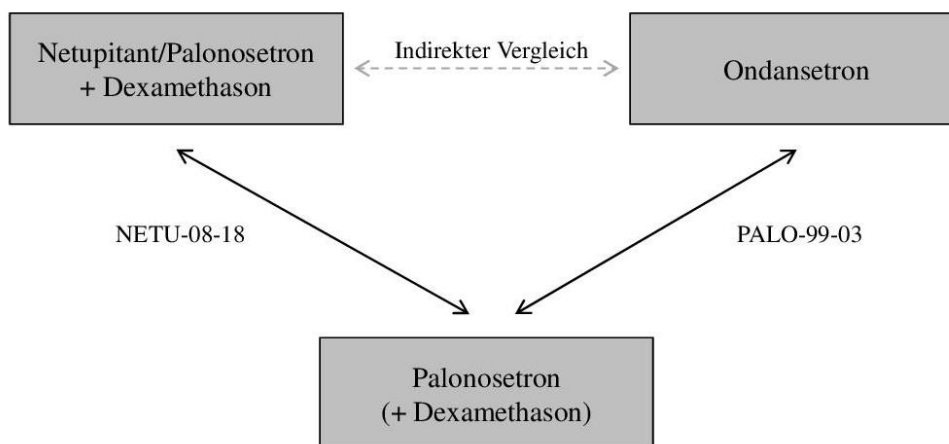


Abbildung 4-23: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-61
PALO-99-03	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis während der Behandlungsphase.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als jegliches Ereignis, das eine bedeutende Gefährdung, Kontraindikation, Nebenwirkung oder Vorsichtsmaßnahme bedeutete, unabhängig davon, ob das Ereignis in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation steht.</p> <p>SUE waren unerwünschte Ereignisse (vgl. Tabelle 4-132), auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das UE führte zum Tod. • Das UE war lebensbedrohlich. • Das UE führte zu stationärer Aufnahme oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. • Das UE führte zu anhaltender oder bedeutsamer Behinderung oder Einschränkung. • Das UE war eine vererbte Anomalie oder ein Geburtsfehler. • Jegliches medizinisches Ereignis, das nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten gefährdet und/oder eine medizinische oder chirurgische Intervention nötig macht, um ein Ereignis zu verhindern, dass der oben genannten Definition eines SUE entspricht. <p>SUE wurden nach MedDRA Version 14.0 kodiert</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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-62.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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 4-139: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	187	187
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	5 (2,7)	5 (2,7)
ARD, % [95 % KI] ¹	0,0 [-3,3; 3,3]	
OR [95 % KI] ¹	1,00 [0,28; 3,51]	
RR [95 % KI] ¹	1,00 [0,29; 3,40]	
p-Wert	1,000	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation²		
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation, n (%)	0	1 (0,5)
ARD, % [95 % KI] ¹	-0,5 [-2,0; 0,9]	
OR [95 % KI] ¹	-	
RR [95 % KI] ¹	-	
p-Wert	-	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron ²) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüfarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. SUE - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die Sicherheitspopulation.

In der Studie traten in beiden Gruppen nur sehr wenige SUE auf, lediglich bei jeweils 5 Patienten (2,7 %) trat mindestens ein SUE auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE in beiden Gruppen war folglich ausgeglichen (ARD [95 % KI]: 0,0 % [-3,3 %, 3,3 %]), ein statistischer signifikanter Unterschied war nicht zu beobachten (OR [95 % KI]: 1,00 [0,28; 3,51], $p=1,000$).

Von den 10 Patienten mit mindestens einem SUE, konnte nur bei einem Patienten in der Palonosetron-Gruppe nicht ausgeschlossen werden, dass eine Beziehung zur Studienmedikation bestand.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Für beide Schenkel des indirekten Vergleichs wurde keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, eine Überprüfung der Homogenität ist daher nicht möglich.

Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-140: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus dem indirekten Vergleich

Vergleich	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	ARD, % [95 % KI]	p-Wert
NEPA vs. Palonosetron (NEPA-Schenkel)				
NETU-08-18				
SUE	1,09 [0,49; 2,39]	1,08 [0,50; 2,36]	0,1 [-1,2; 1,5]	0,840
Ondansetron vs. Palonosetron (Ondansetron-Schenkel)				
PALO-99-03				
SUE	1,00 [0,28; 3,51]	1,00 [0,29; 3,40]	0,0 [-3,3; 3,3]	1,000
NEPA vs. Ondansetron (Indirekter Vergleich)				
Indirekter Vergleich ¹				
SUE	1,09 [0,25; 4,79]	1,08 [0,25; 4,62]	0,1 [-3,4; 3,7]	0,914
¹) Indirekter Vergleich nach Bucher KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. Für NETU-08-18 können aufgrund der für den indirekten Vergleich gewählten Berechnungsmethode leichte Unterschiede zu den bisher präsentierten Ergebnissen bestehen. OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, ARD - Absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall				

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind neben der tabellarischen Darstellung in Abbildung 4-19 auch grafisch dargestellt (beispielhaft für das Odds Ratio).

NEPA und Ondansetron erweisen sich im indirekten Vergleich als vergleichbar in Bezug auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Die absolute Risikodifferenz im indirekten Vergleich der beiden Interventionen ist ausgeglichen (ARD [95 % KI]: 0,1 % [-3,4 %; 3,7 %]), ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen besteht nicht (OR [95 % KI]: 1,09 [0,25; 4,79], p=0,914).

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs für SUE mit Beziehung zur Studienmedikation wurde verzichtet, da in beiden Schenkeln zusammengenommen lediglich bei einem Patienten ein entsprechendes SUE aufgetreten war.

um Zytostatika handelt, die nach internationalen Klassifikationen (vgl. Abschnitt 3.2 dieses Nutzendossiers) ein moderat emetogenes Potenzial und damit die gleiche therapeutische Konsequenz in Bezug auf die antiemetische Prophylaxe besitzen.

In Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurden leichte Unterschiede in den Patientencharakteristika Region, Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung zwischen den eingeschlossenen Studien NETU-08-18 und PALO-99-03 festgestellt. Es standen keine geeigneten Auswertungen zur Verfügung, um den verzerrenden Effekt dieser Unterschiede besser einschätzen zu können.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie NETU-08-18 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 hinreichend diskutiert. Es wird von einer vollständigen Übertragbarkeit auch für den indirekten Vergleich ausgegangen.

Bei PALO-99-03 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 58 Studienzentren in 6 europäischen Ländern durchgeführt wurde. An der Studie nahmen fast ausschließlich weiße Patienten teil (ca. 98-99%). Aufgrund der ebenfalls überwiegend weißen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland ist daher aus physiologischer/genetischer Sicht von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie PALO-99-03 auszugehen.

Wie bereits in Modul 3 und in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, ist aus der Perspektive der Versorgungssituation der hauptsächliche Einflussfaktor für das Auftreten von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen Art und Dosierung des verwendeten Chemotherapeutikums. Beides war durch das Studiendesign der Studie PALO-99-03 jedoch innerhalb enger Grenzen exakt vorgegeben, sodass – falls überhaupt – nur sehr geringe Variationen in der angewandten Chemotherapie zwischen den einzelnen an der Studie beteiligten Ländern bestehen können. Die Studie von Kaushal et al. 2010 wurde nur in einem Zentrum in Indien durchgeführt, die angewandte Chemotherapie ist exakt vorgegeben und variiert zwischen den Patienten nicht. In beiden Studien werden zudem nur solche Chemotherapeutika eingesetzt, die auch in Deutschland üblicherweise in der Chemotherapie eingesetzt werden. Dazu kommt eine entsprechend der derzeitigen Zulassung nicht mehr empfohlene, zu hohe Dosierung für Ondansetron in den Studien PALO-99-03 und Kaushal 2010. Der abweichende Einfluss wird als gering bewertet und fällt wenn überhaupt zu Gunsten von Ondansetron aus.

Weitere maßgebliche Einflussfaktoren bestehen nicht, so dass von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.3.2.1.3.1.9 Therapieabbrüche wegen unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

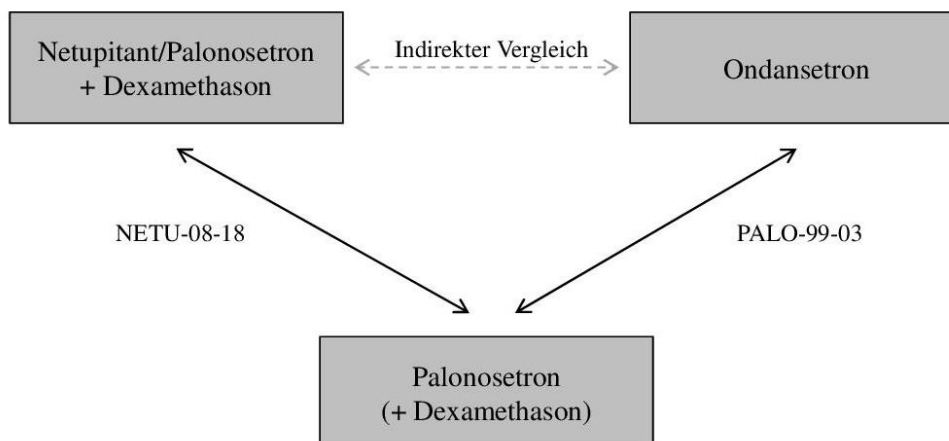


Abbildung 4-25: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-66
PALO-99-03	Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die weitere Teilnahme an der Studie abbrechen. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-132.

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 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-67.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	187	187
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse		
Therapieabbrecher wegen UE, n (%)	1 (0,5)	0
ARD, % [95 % KI] ¹	0,5 [-0,9; 2,0]	
OR [95 % KI] ¹	-	
RR [95 % KI] ¹	-	
p-Wert	-	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation²		
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation, n (%)	0	0
ARD, % [95 % KI] ¹	-	
OR [95 % KI] ¹	-	
RR [95 % KI] ¹	-	
p-Wert	-	
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron ²) Schließt alle UE mit ein, bei denen die Beziehung zur Studienmedikation vom Prüferarzt als sicher, wahrscheinlich, möglich oder nicht einschätzbar bewertet wurde oder wo die Bewertung fehlte. KI und p-Werte wurden post-hoc für den indirekten Vergleich berechnet und basieren auf der Annahme einer Normalverteilung für die ARD und des logarithmierten OR und RR. Der p-Wert trifft eine Aussage zur Signifikanz des OR. UE - Unerwünschtes Ereignis, KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.15 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die Sicherheitspopulation.

Insgesamt wurde in PALO-99-03 die Behandlung nur von einem Patienten in der Ondansetron-Gruppe abgebrochen. Das auslösende unerwünschte Ereignis wurde als nicht mit der Behandlung in Beziehung stehend gewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" wurde verzichtet, da in den beiden für diesen Endpunkt eingeschlossenen Studien nur sehr wenige Therapieabbrüche aufgetreten waren (unter keiner der Interventionen bei mehr als 1,0 % der Patienten).

4.3.2.1.3.1.10 Todesfälle – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.**

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

Tabelle 4-145: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	NEPA	Palonosetron	Ondansetron
1	NETU-08-18	•	•	
2	PALO-99-03		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

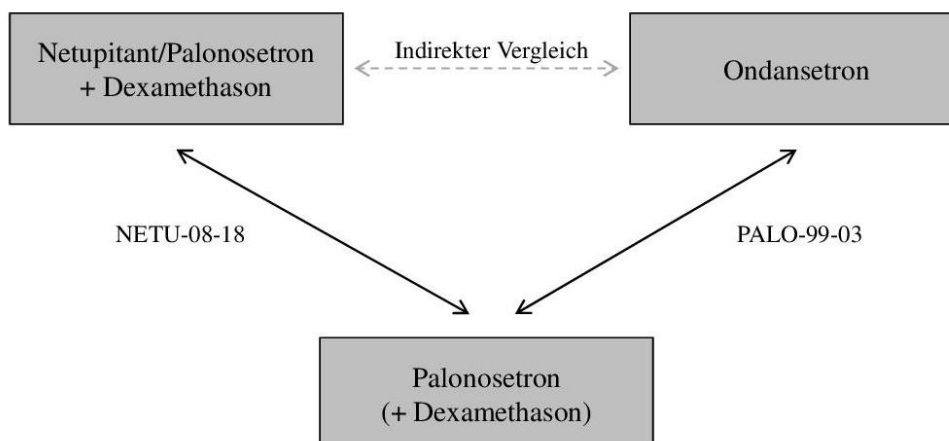


Abbildung 4-26: Endpunkt "Todesfälle" - Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von "Todesfälle"

Studie	Operationalisierung
NETU-08-18	Siehe Tabelle 4-70
PALO-99-03	Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis mit Todesfolge während der Behandlungsphase. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-132.

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 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NETU-08-18	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PALO-99-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NETU-08-18

Siehe Text folgend Tabelle 4-71.

PALO-99-03

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da auch das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig ist, ist somit auch das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-148: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie: PALO-99-03	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	Ondansetron	Palonosetron
Intervention		
N	187	187
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge		
Verstorbene Patienten, n (%)	1 (0,5)	0
ARD, % [95 % KI] ¹	-	-
OR [95 % KI] ¹	-	-
RR [95 % KI] ¹	-	-
p-Wert	-	-
¹) Ondansetron im Vergleich zu Palonosetron KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

NEPA-Schenkel

Die Ergebnisse des NEPA-Schenkels für den Endpunkt "Todesfälle" wurden bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.1.16 beschrieben.

Ondansetron-Schenkel

Für den Endpunkt "Todesfälle" liegen im Ondansetron-Schenkel ausschließlich Ergebnisse aus der Studie PALO-99-03 vor. Ausgewertet wurde die Sicherheitspopulation.

In der gesamten Studie PALO-99-03 trat lediglich ein Todesfall auf. Betroffen war ein Patient in der Ondansetron-Gruppe.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Todesfälle" wurde verzichtet, da in den beiden für diesen Endpunkt eingeschlossenen Studien insgesamt nur zwei Todesfälle aufgetreten waren. Jeweils ein Todesfall wurde unter Ondansetron und unter Palonosetron beobachtet.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Für den indirekten Vergleich wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die für den Ondansetron-Schenkel vorliegenden Analysen der Studie PALO-99-03 für die Subgruppen Geschlecht und Chemotherapie-Erfahrung nicht mit den Subgruppenanalysen übereinstimmen (Alter, Region), die für den NEPA-Schenkel durchgeführt wurden.

Weiterhin deuten die aus dem Studienbericht von PALO-99-03 vorliegenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte augenscheinlich nicht auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht oder Chemotherapie-Erfahrung hin. Ebenso waren auch die Ergebnisse von Interaktionstests, die zur Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation in den Endpunkten „Vollständiges Ansprechen“, „Kein Einsatz von Rescue-Medikation“, „Vollständiger Schutz“ noch „Unerwünschte Ereignisse“ durchgeführt wurden signifikant.²⁹ Dies bedeutet, dass eine Effektmodifikation nicht belegt und somit auch für den indirekten Vergleich nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse in diesen Subgruppen auszugehen ist (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

²⁹ Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation nach Geschlecht oder vorheriger Chemotherapie-Erfahrung anhand des Interaktionstests nach Woolf, basierend auf dem OR, RR und der ARD [33].

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 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-150: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-151: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Ergänzend zum Vergleich mit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde als zusätzliche Evidenz ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [9] vorgelegt. Vergleichsintervention im indirekten Vergleich war Ondansetron, ein beispielhafter Vertreter der Setrone der ersten Generation. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich diente Palonosetron, sodass der indirekte Vergleich unmittelbar auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs von NEPA und Palonosetron aufsetzen konnte. Der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Ondansetron wird jedoch nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA in Anwendungsgebiet A herangezogen.

Für den indirekten Vergleich wurden insgesamt drei Studien herangezogen: eine Studie im NEPA-Schenkel (NETU-08-18) und zwei Studien im Ondansetron-Schenkel (PALO-99-03 und Kaushal 2010). Je nach Verfügbarkeit wurden hierbei im Ondansetron-Schenkel entweder die Ergebnisse jeweils einer Studie oder der meta-analytisch zusammengefassten Gesamtergebnisse für den indirekten Vergleich herangezogen.

Für den kombinierten Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" zeigt sich im indirekten Vergleich eine deutliche Überlegenheit von NEPA gegenüber Ondansetron. In der Gesamtphase erreichten unter NEPA 26,7% (ARD, 95% KI: 15,9%; 37,6%) mehr der Patienten ein vollständiges Ansprechen als unter Ondansetron. Der Unterschied zwischen den beiden Interventionen ist statistisch signifikant (OR [95% KI]: 3,24 [2,00; 5,23], $p < 0,001$).

NEPA war Ondansetron in Bezug auf das vollständige Ansprechen auch in der akuten (OR [95 % KI]: 2,62 [1,48; 4,62]) und der verzögerten Phase (OR [95 % KI]: 3,40 [2,07; 5,58]) statistisch signifikant überlegen.

Die Überlegenheit von NEPA im Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" spiegelt sich auch in den Einzelendpunkten "Kein Erbrechen" und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" wider. So beträgt die absolute Risikodifferenz zwischen den Interventionen für den Endpunkt "Kein Erbrechen" in der Gesamtphase 27,7% (95% KI: 17,8%; 37,5%) und ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 3,72 [2,32; 5,96], $p < 0,001$).

Der Unterschied zwischen den Behandlungen in der Gesamtphase ist in etwa gleichermaßen auf die Unterschiede in der akuten und verzögerten Phase zurückzuführen. In beiden Phasen ist NEPA Ondansetron statistisch signifikant überlegen (OR [95 % KI]: 3,08 [1,72; 5,53], $p < 0,001$ bzw. 3,48 [2,11; 5,73], $p < 0,001$).

Gleichzeitig kamen in der Gesamtphase deutlich mehr Patienten unter NEPA ohne Rescue-Medikation aus als unter Ondansetron (ARD [95 % KI]: 13,5% [95 % KI: 4,1%; 22,8%]). Auch hier ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 2,27 [1,30; 3,96], $p = 0,004$).

In der akuten Phase war der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation unter NEPA ebenfalls numerisch niedriger, der Unterschied war jedoch im Gegensatz zur Gesamtphase statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,44 [0,68; 3,02], $p = 0,338$). Für die verzögerte Phase konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da für diese Phase keine Ergebnisse aus PALO-99-03 vorlagen.

Der indirekte Vergleich zeigt in Bezug auf den Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" eine deutliche, wenn auch nur numerische Überlegenheit von NEPA in der Gesamtphase. Die absolute Risikodifferenz zwischen den Interventionen beträgt 18,8% (95% KI: -6,2%; 43,8%). Ebenso liegt auch in der akuten und in der verzögerten Phase eine numerische Überlegenheit von NEPA vor (ARD [95 % KI]: 7,2% [-0,9%; 15,3%] bzw. 12,3% [-10,5%; 35,1%]). In keiner der Phasen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch statistisch signifikant ($p(\text{gesamt}) = 0,128$, $p(\text{akut}) = 0,124$, $p(\text{verzögert}) = 0,289$).

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass für diesen Endpunkt in der gesamten und der verzögerten Phase im Ondansetron-Schenkel nur die Ergebnisse der Studie von Kaushal et al 2010 eingingen, so dass die Präzision der Schätzung des indirekten Vergleichs in diesen Phasen sichtlich eingeschränkt ist. Dies wird deutlich erkennbar an der großen Breite der Konfidenzintervalle der Effektschätzer.

Im kombinierten Endpunkt "Vollständiger Schutz", in dem das Ansprechkriterium als kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation und keine bedeutende Übelkeit definiert war, zeigte sich für die Gesamtphase erneut eine deutliche Überlegenheit von NEPA gegenüber Ondansetron. NEPA führte hierbei zu einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate im indirekten Vergleich zu Ondansetron von 24,0% (95% KI: 12,9%; 35,1%). Der Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 2,68 [1,68; 4,26], $p < 0,001$).

In der akuten Phase war NEPA Ondansetron ebenfalls statistisch signifikant überlegen (OR [95 % KI]: 1,84 [1,09; 3,10], $p = 0,023$). Für die verzögerte Phase konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da hierzu keine Daten im Ondansetron-Schenkel vorlagen.

Wie bereits bei der Auswertung der Patienten ohne bedeutende Übelkeit, zeigte sich auch im stringenter definierten Endpunkt "Keine Übelkeit" eine deutliche Überlegenheit von NEPA gegenüber Ondansetron in der gesamten Phase. Im Gegensatz zum Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" war der Unterschied zwischen den Interventionen jedoch statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 1,70 [1,10; 2,64], $p = 0,017$). Die absolute Verbesserung der Ansprechraten durch NEPA im Vergleich zu Ondansetron beträgt 13,0 % (95 % KI: 2,4 %; 23,5 %).

Ebenso lag auch in der verzögerten und akuten Phase ein Vorteil von NEPA vor. Während NEPA Ondansetron in der verzögerten Phase jedoch statistisch signifikant überlegen war (ARD [95 % KI]: 13,0 [2,4; 23,5]; OR [95 % KI]: 1,87 [1,21; 2,88], $p = 0,005$), war die Ansprechrate in der akuten Phase lediglich numerisch höher und nicht statistisch signifikant unterschiedlich (ARD [95 % KI]: 4,4 % [-5,9 %; 14,7 %]; OR [95 % KI]: 1,20 [0,77; 1,88], $p = 0,416$).

NEPA erweist sich im indirekten Vergleich als ähnlich gut verträglich und sicher wie Ondansetron. Weder bei den unerwünschten Ereignissen (OR [95 % KI]: 1,19 [0,74; 1,92], $p = 0,483$), noch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (OR [95 % KI]: 1,09 [0,25; 4,79], $p = 0,914$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Behandlungsgruppen unterscheiden sich auch in Bezug auf das Auftreten von UE, bei denen eine Beziehung zur Studienmedikation nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, nicht signifikant voneinander (OR [95 % KI]: 1,36 [0,68; 2,70], $p = 0,386$).

In den für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien traten nur sehr wenige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und nahezu keine Todesfälle auf. Auf einen indirekten Vergleich von NEPA und Ondansetron für diese Endpunkte wurde daher verzichtet. Die vorliegenden Daten deuten auch nicht auf einen Unterschied zwischen den Therapien hin.

Ebenfalls wurde im indirekten Vergleich auf Subgruppenanalysen verzichtet. Der Grund hierfür ist die fehlende Übereinstimmung der verfügbaren Subgruppen in den Studien NETU-08-18 und PALO-99-03. Kaushal und Kollegen hatten für ihre Studie überhaupt keine Subgruppenanalysen berichtet.

Insgesamt zeigt der indirekte Vergleich eine deutliche und klinisch bedeutsame Überlegenheit von NEPA gegenüber Ondansetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie. Insbesondere verringert der Einsatz von NEPA die CINV-

assoziierte Morbidität in bedeutendem Ausmaß, erkennbar an den deutlichen höheren Ansprechraten für die Endpunkte "Kein Erbrechen" und "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" sowie den kombinierten Endpunkten "Vollständiges Ansprechen" und "Vollständiger Schutz". Gleichzeitig lässt das vorliegende Sicherheitsprofil im indirekten Vergleich darauf schließen, dass NEPA nicht zu einer Erhöhung von Nebenwirkungen im Vergleich zu Ondansetron führt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie basieren auf der Auswertung der Studie NETU-08-18. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete und stratifizierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallel-Gruppen-Design. Als Stratifizierungskriterien wurden das Alter und die Region verwendet. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron und Dexamethason.

Da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) handelt, entspricht NETU-08-18 Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist NETU-08-18 sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Die Untersuchung des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden Endpunkte durchgeführt. Es handelt sich ausnahmslos um patientenrelevante Endpunkte.

- Morbidität:
 - Vollständiges Ansprechen
 - Kein Erbrechen
 - Kein Einsatz von Rescue-Medikation
 - Keine bedeutende Übelkeit
 - Vollständiger Schutz
 - Keine Übelkeit
 - Vollständige Kontrolle
 - Maximale Intensität der Übelkeit
 - Zeit bis zur ersten emetischen Episode
 - Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation
 - Zeit bis zum Scheitern der Behandlung
- Lebensqualität:
 - Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)

- Nebenwirkungen
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
- Mortalität:
 - Todesfälle

Bei den Endpunkten "Vollständiges Ansprechen", "Vollständiger Schutz" und "Vollständige Kontrolle" handelt es sich um kombinierte Endpunkte.

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die Studie NETU-08-18 somit eine hohe Aussagekraft.

Ergänzend zum direkten Vergleich wurde im Rahmen dieses Dossiers ein indirekter Vergleich gegenüber Ondansetron als beispielhaftem Vertreter der Setrone der ersten Generation vorgelegt, der jedoch nicht zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen wird. Brückenkomparator für den indirekten Vergleich war Palonosetron.

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.

Die folgende Tabelle 4-153 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron und Dexamethason.

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Studie NETU-08-18.

Da die Fallzahlplanung der zugrundeliegenden Studie NETU-08-18 für den ersten Zyklus der Chemotherapie durchgeführt würde, sind für die Bestimmung des Zusatznutzens die Ergebnisse dieses Zyklus maßgeblich und daher ausschließlich diese in der Tabelle dargestellt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der Multizyklus-Extensionsphase konsistent zu den Ergebnissen des ersten Zyklus waren. Weiterhin werden aufgrund der Indikation von NEPA, die sich über die Gesamtphase der CINV erstreckt, zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auch nur die Ergebnisse der Gesamtphase und nicht die der akuten oder verzögerten Phase herangezogen.

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Vollständiges Ansprechen (Kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation)	ARD: 7,7 % [3,0 %; 12,3 %] OR: 1,47 [1,17; 1,85] p=0,001	Beträchtlich
Kein Erbrechen	ARD: 7,7 % [3,3 %; 12,1 %] OR: 1,55 [1,21; 1,99] p<0,001	Beträchtlich
Kein Einsatz von Rescue-Medikation	ARD: 4,9 % [0,9 %; 8,9 %] OR: 1,41 [1,07; 1,85] p=0,014	Beträchtlich
Keine bedeutende Übelkeit (VAS<25 mm)	ARD: 5,5 % [0,8 %; 10,1 %] OR: 1,32 [1,04; 1,66] p=0,020	Beträchtlich
Vollständiger Schutz (Kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation, keine bedeutende Übelkeit)	ARD: 5,9 % [0,9 %; 10,9 %] OR: 1,29 [1,04; 1,60] p=0,020	Beträchtlich
Keine Übelkeit (VAS<5 mm)	ARD: 3,1 % [-2,0 %; 8,2 %] OR: 1,13 [0,92; 1,39] p=0,238	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Vollständige Kontrolle (Kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation, keine Übelkeit)	ARD: 4,3 % [-0,8 %; 9,4 %] OR: 1,19 [0,97; 1,47] p=0,095	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Maximale Intensität der Übelkeit	MWD [SE]: -4,3 [1,38] p=0,064	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Zeit bis zur ersten emetischen Episode	HR: 0,674 [0,545; 0,835] p<0,001	Beträchtlich
Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation	HR: 0,741 [0,582; 0,944] p=0,015	Beträchtlich
Zeit bis zum Scheitern der Behandlung (Zeit bis zur ersten emetischen Episode oder bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation)	HR: 0,720 [0,595; 0,872] p<0,001	Beträchtlich

Lebensqualität		
Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)	ARD: 6,3 % [1,9 %; 10,7 %] OR: 1,43 [1,12; 1,83] p= 0,005	Beträchtlich
Domäne "Übelkeit"	ARD: 5,8 % [1,0 %; 10,5 %] OR: 1,33 [1,06; 1,67] p= 0,015	
Domäne "Erbrechen"	ARD: 5,6 % [2,2 %; 9,1 %] OR: 1,71 [1,24; 2,37] p= 0,001	
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse ¹	ARD: 6,1 % [1,5 %; 10,6 %] OR: 1,37 [1,08; 1,74] p= 0,0084	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation ¹	ARD: 1,2 % [-1,4 %; 3,9 %] OR: 1,23 [0,81; 1,85] p= 0,3305	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität ¹	ARD: 4,0 % [0,8 %; 7,2 %] OR: 1,53 [1,09; 2,14] p= 0,0139	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation ¹	<i>Es traten 5 schwere unerwünschte Ereignisse im NEPA-Arm und kein schweres unerwünschtes Ereignis im Palonosetron-Arm auf.</i>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ¹	ARD: 0,3 % [-1,1 %; 1,7 %] OR: 1,19 [0,53; 2,68] p= 0,6754	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation ¹	<i>Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation auf</i>	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ¹	ARD: 0,7 % [-0,2 %; 1,7 %] OR: 3,52 [0,73; 17,04] p= 0,1173	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
Mortalität		
Todesfälle	<i>Es trat lediglich ein Todesfall im Palonosetron-Arm auf</i>	Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt
¹) Auswertung ohne PTs Erbrechen und Übelkeit ARD - Absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, HR – Hazard Ratio, MWD - Mittelwertsunterschied, KI - Konfidenzintervall, SE - Standardfehler		

Morbidität

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Palonosetron und Dexamethason bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens i. S. v. § 5 Abs. 7 Satz 2 der AM-NutzenV in der Prävention von CINV nach MEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung der schwerwiegenden Symptome Erbrechen und bedeutende Übelkeit (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen", "Kein Erbrechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation", "Keine bedeutende Übelkeit" und "Vollständiger Schutz") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Keine Übelkeit" und "Vollständiger Schutz", bei denen das Ansprechkriterium der Übelkeit wesentlich stringenter definiert wurde, zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Gleiches gilt auch für die Auswertung der maximalen Intensität der Übelkeit während es ersten Zyklus der Chemotherapie.

Die Auswertungen der Zeit bis zur ersten emetischen Episode, bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation und bis zum Scheitern der Behandlung waren konsistent zu den Ergebnissen der bereits genannten Auswertungen und bestätigen die Vermeidung schwerwiegender Symptome und die spürbare Linderung der Erkrankung, die durch NEPA erreicht wird.

Gemäß § 5 Abs. 7 ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität aufgrund der festgestellten spürbaren Linderung der Erkrankung und der Vermeidung schwerwiegender Symptome ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von NEPA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie NETU-08-18 mit Hilfe des FLIE-Fragebogens untersucht. Dieser Fragebogen erhebt die Auswirkungen, die Übelkeit und Erbrechen im Laufe der Chemotherapie auf die täglichen Aktivitäten der Patienten haben. Im NEPA-Arm berichteten deutlich mehr, dass Übelkeit und Erbrechen keinen Einfluss auf ihre täglichen Aktivitäten hatte, als im Palonosetron-Arm.

NEPA führt demnach zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität, d.h. gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu einem **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Nebenwirkungen

NEPA erweist sich als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron vergleichbar in Bezug auf SUE und Therapieabbrüche wegen UE. Zwar ist die Gesamtrate der UE im Vergleich zu Palonosetron leicht erhöht, jedoch handelt es sich hierbei um eine

generelle Erhöhung, die nicht auf ein besonderes UE oder eine besondere UE-Gruppe zurückzuführen ist.

Bei den unter NEPA häufig aufgetretenen UE handelt es sich zudem überwiegend um Störungen, die meist als Folge der zytotoxischen Chemotherapie auftreten oder leicht kontrollierbar bzw. ohne schwere Komplikationen sind.

Ein Zusatznutzen/größerer Schaden von NEPA in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher **nicht belegt**.

Mortalität

In der Studie NETU-08-18 trat im ersten Chemotherapiezyklus lediglich ein Todesfall in der Palonosetron-Gruppe auf. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Endpunktkategorie sind daher nicht möglich, **ein Zusatznutzen/größerer Schaden** ist folglich **nicht belegt**.

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, dem niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und da es sich bei allen Endpunkten ausschließlich um patientenrelevante Endpunkte handelt, besitzt die vorgelegte Studie NETU-08-18 somit eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Aus der vorgelegten Studie lässt sich somit ein **Hinweis** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität auf. In den Endpunkten Nebenwirkungen und Mortalität ist ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden nicht belegt.

Aus der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien und unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergibt sich folglich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie.

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 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten, die zur Prävention von MEC assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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.

Im Beratungsgespräch vom 02.09.2013 hatte der G-BA für das Anwendungsgebiet A "Prävention von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen nach moderat emetogener Chemotherapie" folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt [8]:

"Zweifachkombination aus

Serotonin-Antagonist (Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron, Palonosetron) + Dexamethason"

Weiterhin hatte der G-BA im gleichen Beratungsgespräch näher definiert, dass aus seiner Sicht alle 5-HT₃-Rezeptorantagonisten gleichrangige Alternativen darstellen und somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt werden können.

Ausgehend von den Ergebnissen des Beratungsgesprächs hatte RIEMSER die Zweifachkombination aus Palonosetron und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt, da hierzu direkte Evidenz in Form der Studie NETU-08-18 vorliegt. Um zusätzlich jedoch auch eine grundsätzliche Aussage zur Wirksamkeit von NEPA im Vergleich zu Setronen der ersten Generation zu ermöglichen – bei Palonosetron handelt es sich um das derzeit einzige zugelassene Setron der zweiten Generation –, wurde ein indirekter Vergleich mit Palonosetron als Brückenkomparator durchgeführt.

Da vorab bereits bekannt war, dass ein Großteil der Palonosetron-Studien in einem Zeitraum durchgeführt wurden, in dem die Zulassung von Ondansetron eine sehr viel höhere Dosierung als heute erlaubte und in dem Dexamethason noch nicht Standardtherapie war, wurden die Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich so abgeändert, dass entsprechende Studien nicht automatisch ausgeschlossen wurden. Grundsätzliche Voraussetzung war jedoch, dass aufgrund des Einschlusses abweichender Studien höchstens von einer Verzerrung der Ergebnisse zu Ungunsten von NEPA auszugehen war. Beispielsweise führt die im Vergleich zur heutigen Zulassung höhere Dosierung von Ondansetron in den Studien des Ondansetron-

Schenkels höchstens zu einer stärkeren Wirksamkeit von Ondansetron im Vergleich zur heutigen Dosierung und damit zu einer Überschätzung des tatsächlichen Ondansetron-Effekts.

Ein grundsätzlicher Unterschied entsteht durch die zusätzliche Gabe von Dexamethason in den beiden Studien des Ondansetron-Schenkels. Daher ist der Brückenkomparator einmal Palonosetron mit Dexamethason und einmal nur Palonosetron.

Ob durch diesen Unterschied eine relevante Effektmodifikation entsteht, hängt grundsätzlich von der Größe des Effekts und der Größe der Effektmodifikation ab. Auch wenn der exakte Wirkmechanismus von Dexamethason in der Antiemese-Prophylaxe derzeit nicht bekannt ist (vgl. Modul 2), so liegen dennoch keine Informationen vor, die für eine Interaktion mit 5-HT₃- oder NK1-Rezeptorantagonisten sprechen, sodass von einem rein additiven Effekt auszugehen ist. Da die additive Wirkung sowohl im Palonosetron- als auch im Ondansetron-Arm erfolgt, ist anzunehmen, dass diese in Differenzmaßen wie der absoluten Risikodifferenz ausgeglichen wird. Selbst wenn die Verzerrung nicht einen additiven, sondern einen multiplikativen Charakter hätte, so gäbe es Effektmaße (OR, RR), in denen die Verzerrung ausgeglichen würde.

Sämtliche für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien erfüllen – unter den gerade beschriebenen Einschränkungen – die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich. Wie im Abschnitt 4.3.2.1.2 beschrieben unterscheiden sich die Studien in Bezug auf verschiedene Patientencharakteristika nicht oder nur in geringem Ausmaß.

Insgesamt ist aufgrund der Unterschiede in Studiendesign oder Patientencharakteristika jedoch mit keiner Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs oder höchstens mit einer Verzerrung zu Ungunsten von NEPA zu rechnen.

Der indirekte Vergleich gegenüber Ondansetron wird nicht zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von NEPA in Anwendungsgebiet A herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁰, Molenberghs 2010³¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³³) 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:

³⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³¹ 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.

³² Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³³ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-155: Liste der eingeschlossenen Studien

Kurzbezeichnung	Zitat	Titel
NETU-08-18	[23-26]	A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy.
PALO-99-03	[28-30]	A double-blind clinical study to compare single IV doses of palonosetron 0.25 mg or 0.75 mg, and ondansetron 32 mg IV, in the prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting
Kaushal 2010	[31]	Clinical evaluation of two antiemetic combinations palonosetron dexamethasone versus ondansetron dexamethasone in chemotherapy of head and neck cancer

4.7 Referenzliste

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

1. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Akynzeo[®] 300 mg / 0,5 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2015.
2. Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology (2013): MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2013. [Zugriff: 17.01.2013]. URL: http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf.
3. National Comprehensive Cancer Network (2015): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Antiemesis. [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
4. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. (2011): Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 29(31):4189-98.
5. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 500 Mikrogramm Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi[®] 250 Mikrogramm Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. AbZ Pharma GmbH (2004): Dexamethason 4 mg Tabletten / 8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2013 [Zugriff: 27.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-054 und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Schreiben vom 11.11.2013
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*; 50(6):683-91.
10. GlaxoSmithKline (1990): Zofran[®]; Fachinformation. Stand: Dezember 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. GlaxoSmithKline (2012): Wichtige Informationen für Fachkreise zu Ondansetron (ZOFRAN[®] und Generika) und dosisabhängiger Verlängerung des QTc-Intervalls – neue Einschränkung für die intravenöse Dosierung. [Zugriff: 05.10.2014]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2012/info-zofran.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015): Allgemeine Methoden Version 4.2. [Zugriff: 22.04.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
13. Bender CM, McDaniel RW, Murphy-Ende K, Pickett M, Rittenberg CN, Rogers MP, et al. (2002): Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clinical journal of oncology nursing*; 6(2):94-102.

14. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT (1992): Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. *Qual Life Res*; 1(5):331-40.
15. Martin AR, Pearson JD, Cai B, Elmer M, Horgan K, Lindley C (2003): Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the Functional Living Index—Emesis (FLIE) with 5-day recall. *Supportive Care in Cancer*; 11(8):522-7.
16. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J (2006): Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment. *Journal of Clinical Oncology*; 24(27):4472-8.
17. Hilarius D, Kloeg P, van der Wall E, van den Heuvel JG, Gundy C, Aaronson N (2012): Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Supportive Care in Cancer*; 20(1):107-17.
18. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (2009): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.03. [Zugriff: 23.09.2014]. URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
19. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1994): ICH Harmonised Tripartite Guideline - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A. [Zugriff: 23.09.2014]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf.
20. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1995): ICH Harmonised Tripartite Guideline - Structure and Content of Clinical Study Reports E3. [Zugriff: 23.09.2014]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
21. Helsinn Healthcare SA (2013): NETU-08-18: A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. Appendix 16.1.1 (Studienprotokoll). VERTRAULICH.
22. Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, Rubenstein E, Voisin D (2013): Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 21(5):1453-60.
23. Helsinn Healthcare S. A., Parexel (2011): NETU-08-18 - An Efficacy and Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting (NCT01339260). Stand des Eintrags: 19.11.2014. Zugriff: 19.06.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339260>
24. Helsinn Healthcare S. A. (2010): NETU-08-18 - A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy

- and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy (2009-016775-30). Zugriff: 19.06.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016775-30
25. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. (2014): A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology*; 25(7):1328-33.
 26. Helsinn Healthcare SA (2013): NETU-08-18: A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. VERTRAULICH.
 27. Eastern Cooperative Oncology Group (2006): ECOG Performance Status. [Zugriff: 14.08.2014]. URL: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.
 28. Helsinn Healthcare SA (2002): PALO-99-03: A double-blind clinical study to compare single IV doses of palonosetron 0.25 mg or 0.75 mg, and ondansetron 32 mg IV, in the prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting. VERTRAULICH.
 29. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. (2003): Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology*; 14(10):1570-7.
 30. Aapro MS, Macciocchi A, Gridelli C (2005): Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly patients. *Journal of supportive oncology*; (5):369-74.
 31. Kaushal J, Gupta MC, Kaushal V, Bhutani G, Dhankar R, Atri R, et al. (2010): Clinical evaluation of two antiemetic combinations palonosetron dexamethasone versus ondansetron dexamethasone in chemotherapy of head and neck cancer. *Singapore medical journal*; 51(11):871-5.
 32. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, Tsao M, Chan KK, Poon M, et al. (2014): Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*; 22(6):1685-97.
 33. RIEMSER Pharma GmbH (2015): Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation nach Geschlecht oder vorheriger Chemotherapie-Erfahrung für die Endpunkte "Vollständiges Ansprechen", "Kein Einsatz von Rescue-Medikation", "Vollständiger Schutz" und "Unerwünschte Ereignisse" der Studie PALO-99-03 (Homogenitätstest nach Woolf).
 34. Hauté Autorité de Santé (2009): Summary Report - Indirect comparisons. Methods and validity. [Zugriff: 09.01.2015]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011->

02/summary report indirect comparisons methods and validity january 2011 2.pdf.

35. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-156 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid Medline [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid Medline [®] Daily Update June 11 (für 12.06.2014) bzw. June 17, 2015 (für 18.06.2015)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	398.124
2	randomized.mp.	610.173
3	placebo.mp.	168.948
4	1 OR 2 OR 3	661.893
5	netupitant*.mp.	35
6	palonosetron*.mp.	368
7	5 AND 6	27
8	nepa.mp. OR akynzeo.mp.	86
9	7 OR 8	97
10	4 AND 8	10

Tabelle 4-157 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2014 June 11 (12.06.2014) bzw. 2015 June 17 (18.06.2015)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(random* or double-blind*).tw.	1.038.639
2	placebo*.mp.	353.583
3	1 OR 2	1.215.838
4	exp netupitant plus palonosetron/	19
5	exp netupitant/	85
6	netupitant*.mp.	104
7	5 OR 6	104
8	exp palonosetron/	1.216
9	palonosetron*.mp.	1.256
10	8 OR 9	1.256
11	7 AND 10	75
12	nepa.mp. OR akynzeo.mp.	170
13	4 OR 11 OR 12	202
14	3 AND 12	40

Tabelle 4-158 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 6

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	netupitant*	17
2	palonosetron*	164
3	1 AND 2	14
4	nepa	15
5	akynzeo	0
6	3 OR 4 OR 5	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**NEPA-Schenkel**

Es wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der Recherche für den direkten Vergleich (siehe vorheriger Anhang 4-A1).

Ondansetron-Schenkel

Tabelle 4-159 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid Medline [®] In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid Medline [®] Daily Update September 30, 2014 (01.10.2014) bzw. June 16, 2015 (18.06.2015)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.10.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt.	398.047
2	randomized.mp.	610.420
3	placebo.mp.	169.027
4	1 OR 2 OR 3	662.176
5	exp Ondansetron/	2.652
6	ondansetron*.mp.	3.996
7	5 OR 6	3.996
8	palonosetron*.mp.	368
9	aloxi.mp.	14
10	8 OR 9	368
11	4 AND 7 AND 10	33

Tabelle 4-160 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2014 September 30 (01.10.2014) bzw. 2015 June 16 (18.06.2015)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.10.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [35]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(random* or double-blind*).tw.	1.038.098
2	placebo*.mp.	353.414
3	1 OR 2	1.215.236
4	exp ondansetron/	13.519
5	ondansetron*.mp.	13.793
6	4 OR 5	13.793
7	exp palonosetron/	1.215
8	palonosetron*.mp.	1.255
9	aloxi.mp.	190
10	7 OR 8 OR 9	1.256
11	3 AND 6 AND 10	142

Tabelle 4-161 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

Datenbankname	The Cochrane Library
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	01.10.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in 7

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Ondansetron] explode all trees	933
2	ondansetron*	2.138
3	1 OR 2	2.138
4	palonosetron*	164
5	aloxi	2
6	4 OR 5	164
7	3 AND 6	35

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-162 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	netupitant OR nepa OR akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	13 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-163 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	netupitant OR nepa OR akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	3 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-164 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	netupitant OR nepa OR akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	17 Treffer für 6 Studien (davon 2 Studien relevant; beide Einträge sind jedoch Verweise auf Clinicaltrials.gov- bzw. EU-CTR-Einträge)

Tabelle 4-165 (Anhang): Direkter Vergleich - Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	netupitant (in "active substance") ODER nepa ("in active substance") ODER akynzeo ("in active substance") ODER akynzeo ("in title") (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	6 Studien (davon 1 Studie relevant; der Eintrag ist jedoch ein Verweis auf einen EU-CTR-Eintrag)

In vielen Studienregistern ist eine gleichzeitige Verknüpfung von Suchbegriffen mit den Bool'schen Operatoren „AND“ und „OR“ nur eingeschränkt möglich ist. Da aufgrund der gerade erfolgten Zulassung von NEPA nur mit verhältnismäßig wenigen Treffern gerechnet wurde, wurde daher eine sensitivere Suchstrategie angewendet, die auf die „AND“-Verknüpfung der Suchbegriffe für Netupitant und Palonosetron verzichtet und nur die Suchbegriffe für Netupitant verwendet. Eine solche Suchstrategie ist dennoch in der Lage auch alle Studien sicher zu identifizieren, die mit einer zusätzlichen „AND“-Verknüpfung gefunden worden wären.

Da es sich bei „akynzeo“ strenggenommen nicht um einen Wirkstoff, sondern um einen Handelsnamen handelt, wurde bei der Suche im Register von PharmNet.Bund eine zusätzliche „ODER“-Verknüpfung mit diesem Suchbegriff im Feld „Title“ eingeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***NEPA-Schenkel***

Es wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der Recherche für den direkten Vergleich (siehe vorheriger Anhang 4-B1).

Ondansetron-Schenkel

Tabelle 4-166 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.10.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	(palonosetron OR aloxi) AND (ondansetron OR zofran)
Treffer	16 (davon 0 Studien relevant)

Tabelle 4-167 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	08.10.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	(palonosetron OR aloxi) AND (ondansetron OR zofran)
Treffer	2 Studien (davon 0 Studien relevant)

Tabelle 4-168 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	08.10.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	palonosetron AND ondansetron aloxi AND ondansetron palonosetron AND zofran aloxi AND zofran (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	30 Treffer für 22 Studien (davon 0 Studien relevant)

Tabelle 4-169 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.10.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
Suchstrategie	palonosetron (“in active substance”) ODER aloxi (“in active substance”) ODER aloxi (“in title”) (Anmerkungen siehe unten)
Treffer	7 Studien (davon 0 Studien relevant)

Da in vielen Studienregistern eine gleichzeitige Verknüpfung von Suchbegriffen mit den Bool'schen Operatoren „AND“ und „OR“ nur eingeschränkt möglich ist, wurde auf eine zusätzliche „OR“-Verknüpfung der Suchbegriffe „palonosetron“ und „aloxi“ bzw. „ondansetron“ und „zofran“ im Register WHO ICTRP zunächst verzichtet. Es wurden stattdessen vier unabhängige Suchvorgänge durchgeführt, in denen die Suchbegriffe für Ondansetron und Palonosetron wechselseitig kombiniert wurden. Letztlich werden mit dem Suchstring „ondansetron AND palonosetron“ aber bereits alle Studien identifiziert, die auch mit den drei anderen Suchstrings identifiziert werden können.

Im Studienregister PharmNet.Bund wurde aufgrund der hohen Zahl einzeln durchzuführender Suchvorgänge auf eine ähnliche Strategie verzichtet. Stattdessen wurde auf eine sensitivere Suchstrategie zurückgegriffen, die auf die „AND“-Verknüpfung der Suchbegriffe für Ondansetron und Palonosetron verzichtet und nur die Suchbegriffe für Palonosetron verwendet. Eine solche Suchstrategie ist dennoch in der Lage auch alle Studien sicher zu identifizieren, die mit einer zusätzlichen „AND“-Verknüpfung gefunden worden wären.

Da es sich bei „aloxi“ strenggenommen nicht um einen Wirkstoff, sondern um einen Handelsnamen handelt, wurde bei der Suche im Register von PharmNet.Bund eine zusätzliche „ODER“-Verknüpfung mit diesem Suchbegriff im Feld „Title“ eingeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

Tabelle 4-170 (Anhang): Direkter Vergleich - Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche)

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
[1]	Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR (2013): Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> ; 14(6):757-66.	A4
[2]	Rapoport BL, Demetriou GS (2013): Current trends and future directions in the management of delayed nausea and vomiting. <i>European Oncology and Haematology</i> ; 9(2):84-9.	A4
A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert A4 - keine Studie im RCT-Design A5 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A6 - keine Volltextpublikation verfügbar A7 - Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch D - Dublette		

Referenzliste Anhang 4-C1

1. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR (2013): Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 14(6):757-66.
2. Rapoport BL, Demetriou GS (2013): Current trends and future directions in the management of delayed nausea and vomiting. *European Oncology and Haematology*; 9(2):84-9.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**NEPA-Schenkel**

Es wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der Recherche für den direkten Vergleich (siehe vorheriger Anhang 4-C1).

Ondansetron-Schenkel

Tabelle 4-171 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche)

Zitat	Titel	Ausschlussgrund
[1]	Dong X, Huang J, Cao R, Liu L (2011): Palonosetron for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in non-small-cell lung carcinoma patients. <i>Medical Oncology</i> ; 28(4):1425-9.	A1
[2]	Ghosh S, Dey S (2010): Comparing different antiemetic regimens for chemotherapy induced nausea and vomiting. <i>International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health</i> ; 2(5):142-56.	A3
[3]	Mattuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, Bekele BN, Xiao L, Cabanillas M, et al. (2010): Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. <i>Cancer</i> ; 116(24):5659-66.	A3
[4]	Walsh T, Morris AK, Holle LM, Callander N, Bradshaw P, Valley AW, et al. (2004): Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: Results of a prospective, double-blind, randomized trial. <i>Bone Marrow Transplantation</i> ; 34(11):963-8.	A3
[5]	Hudis CA, Hainsworth JD, Perez EA, Macciocchi A. Palonosetron is more effective than ondansetron/dolasetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: combined results of 2 phase 3 trials (2003). URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-2575.a210041	A6
A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert A4 - keine Studie im RCT-Design A5 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A6 - keine Volltextpublikation verfügbar A7 - Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch D - Dublette		

Referenzliste Anhang 4-C2 (Ondansetron-Studien)

1. Dong X, Huang J, Cao R, Liu L (2011): Palonosetron for prevention of acute and delayed nausea and vomiting in non-small-cell lung carcinoma patients. *Medical Oncology*; 28(4):1425-9.

2. Ghosh S, Dey S (2010): Comparing different antiemetic regimens for chemotherapy induced nausea and vomiting. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*; 2(5):142-56.
3. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, Bekele BN, Xiao L, Cabanillas M, et al. (2010): Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer*; 116(24):5659-66.
4. Walsh T, Morris AK, Holle LM, Callander N, Bradshaw P, Valley AW, et al. (2004): Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: Results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplantation*; 34(11):963-8.
5. Hudis CA, Hainsworth JD, Perez EA, Macciocchi A (2003): Palonosetron is more effective than ondansetron/dolasetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: combined results of 2 phase 3 trials.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-172 (Anhang): Direkter Vergleich - Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Zitat	Studientitel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	A Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01376297	A3
[2]	TLK286 (Telcyta) in Combination With Carboplatin (Paraplatin) Versus Doxil in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer	NCT00102973	A1
[3]	Study of Vandetanib Combined With Chemotherapy to Treat Advanced Non-small Cell Lung Cancer	NCT00687297	A1
[4]	Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone Versus Velcade, Melphalan, and Prednisone	NCT00507416	A1
[5]	Study to Assess the Effectiveness of RCHOP With or Without VELCADE in Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients	NCT00931918	A1
[6]	TLK286 (Telcyta) vs. Doxil/Caelyx or Hycamtin in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer	NCT00057720	A1
[7]	A Clinical Trial Comparing the Combination of TC Plus Bevacizumab to TC Alone and to TAC for Women With Node-Positive or High-Risk Node-Negative, HER2-Negative Breast Cancer	NCT00887536	A1
[8]	Effects of Matuzumab in Combination With Pemetrexed for the Treatment of Advanced Lung Cancer	NCT00111839	A1
[9]	Phase 3 Randomized Study of Telcyta + Doxorubicin Versus Doxorubicin in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer	NCT00350948	A1
[10]	Randomized Study Evaluating Ixabepilone Plus Capecitabine or Docetaxel Plus Capecitabine in Metastatic Breast Cancer	NCT00546364	A1
[11]	Trial of Myocet in Metastatic Breast Cancer	NCT00294996	A1
[12]	A Comparison Between BMS-690514 and Erlotinib in Patients Who Were Previously Treated for NSCLC	NCT00743938	A1
EU-CTR			
[13]	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Three Oral Doses of Netupitant Given Once a Day (50, 100 and 200 mg) vs Placebo in Patients with Overactive Bladder.	2008-003190-41	A1

[14]	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles	2010-023297-39	A3
WHO ICTRP			
[1]	A Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01376297	A3/D
-	An Efficacy and Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01339260	D
[14]	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles	EUCTR2010-023297-39	A3/D
-	A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy	EUCTR2009-016775-30	D
[13]	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Three Oral Doses of Netupitant Given Once a Day (50, 100 and 200 mg) vs Placebo in Patients with Overactive Bladder.	EUCTR2008-003190-41	A1/D
[18]	A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, international multi center study assessing the efficacy and safety of a netupitant-palonosetron Fixed Dose Combination (FDC) compared to an extemporaneous combination of granisetron and aprepitant on the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer	CTR20130417	A3
PharmNet.Bund			
[13]	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Three Oral Doses of Netupitant Given Once a Day (50, 100 and 200 mg) vs Placebo in Patients with Overactive Bladder.	2008-003190-41	A1/D
[14]	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles	2010-023297-39	A3/D

-	A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy	2009-016775-30	D
[15]	Randomized, Double-Masked, Vehicle Controlled, Clinical Evaluation To Assess The Safety And Efficacy Of Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.3% For Improvement In Clinical Outcomes Among Diabetic Subjects Following Cataract Surgery	2013-001874-12	A1
[16]	A Clinical Safety and Efficacy Comparison of NEVANAC® 0.1% to Vehicle Following Cataract Surgery in Diabetic Retinopathy Patients	2009-010536-17	A1
[17]	Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of oral administration of Nepadutant in infant colic	2009-018218-21	A1
<p>A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert A4 - keine Studie im RCT-Design A5 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A6 - keine Volltextpublikation verfügbar A7 - Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch D - Dublette</p> <p>Bei Studien ohne Zitatangabe handelt es sich um Dubletten relevanter Studien.</p>			

Referenzliste Anhang 4-D1

1. Helsinn Healthcare S. A., Parexel (2011): NETU-10-29 - A Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting (NCT01376297). Stand des Eintrags: 06.11.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376297>
2. Telik (2004): Tlk2863024 - TLK286 (Telcyta) in Combination With Carboplatin (Paraplatin) Versus Doxil in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer (NCT00102973). Stand des Eintrags: 30.05.2012. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102973>
3. PrEcog L. L. C., AstraZeneca (2008): PrE0501|IRUSZACT0088 - Study of Vandetanib Combined With Chemotherapy to Treat Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NCT00687297). Stand des Eintrags: 28.11.2012. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687297>
4. Millennium Pharmaceuticals Inc (2007): C05009 - Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone Versus Velcade, Melphalan, and Prednisone (NCT00507416). Stand des Eintrags: 28.03.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507416>

5. Millennium Pharmaceuticals Inc (2009): C05013 - Study to Assess the Effectiveness of RCHOP With or Without VELCADE in Previously Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients (NCT00931918). Stand des Eintrags: 24.07.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931918>
6. Telik (2003): Tlk2863017 - TLK286 (Telcyta) vs. Doxil/Caelyx or Hycamtin in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer (NCT00057720). Stand des Eintrags: 21.07.2011. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057720>
7. Nsabp Foundation Inc, Genentech Inc, U. S. Oncology Research (2009): Nsabp B-46-I|Usor 07132 - A Clinical Trial Comparing the Combination of TC Plus Bevacizumab to TC Alone and to TAC for Women With Node-Positive or High-Risk Node-Negative, HER2-Negative Breast Cancer (NCT00887536). Stand des Eintrags: 11.03.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887536>
8. E. M. D. Serono (2005): Emd 72000-031 - Effects of Matuzumab in Combination With Pemetrexed for the Treatment of Advanced Lung Cancer (NCT00111839). Stand des Eintrags: 23.10.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111839>
9. Telik (2006): Tlk2863025 - Phase 3 Randomized Study of Telcyta + Doxorubicin Versus Doxorubicin in Platinum Refractory or Resistant Ovarian Cancer (NCT00350948). Stand des Eintrags: 26.11.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350948>
10. Bristol-Myers Squibb (2008): Ca163-131 - Randomized Study Evaluating Ixabepilone Plus Capecitabine or Docetaxel Plus Capecitabine in Metastatic Breast Cancer (NCT00546364). Stand des Eintrags: 03.03.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546364>
11. Sopherion Therapeutics (2006): Stm01-102 - Trial of Myocet in Metastatic Breast Cancer (NCT00294996). Stand des Eintrags: 30.03.2009. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294996>
12. Bristol-Myers Squibb (2009): Ca187-017|Eudract #: 2008-004691-44 - A Comparison Between BMS-690514 and Erlotinib in Patients Who Were Previously Treated for NSCLC (NCT00743938). Stand des Eintrags: 31.05.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743938>
13. Helsinn Healthcare S. A. (2008): NETU-08-03 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Prospective Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Three Oral Doses of Netupitant Given Once a Day (50, 100 and 200 mg) vs Placebo in Patients with Overactive Bladder. (2008-003190-41). Zugriff: 16.04.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003190-41
14. Helsinn Healthcare S. A. (2011): NETU-10-29 - A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles (2010-023297-39). Zugriff: 16.04.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023297-39

15. Alcon Research Ltd (2013): Randomized, Double-Masked, Vehicle Controlled, Clinical Evaluation To Assess The Safety And Efficacy Of Nepafenac Ophthalmic Suspension, 0.3% For Improvement In Clinical Outcomes Among Diabetic Subjects Following Cataract Surgery (2013-001874-12). Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
16. Alcon Research L. T. D. (2009): A Clinical Safety and Efficacy Comparison of NEVANAC® 0.1% to Vehicle Following Cataract Surgery in Diabetic Retinopathy Patients (2009-010536-17). Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
17. Menarini Ricerche S. p A. (2009): Double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of oral administration of Nepadutant in infant colic (2009-018218-21). Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
18. Helsinn Healthcare S. A. (2015): Ctr20130417 - A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group, international multi center study assessing the efficacy and safety of a netupitant-palonosetron Fixed Dose Combination (FDC) compared to an extemporaneous combination of granisetron and aprepitant on the prevention of highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer (KCT0001495). Stand des Eintrags: 26.05.2015. Zugriff: 19.06.2015. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=5055

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

NEPA-Schenkel

Es wurde keine separate Recherche durchgeführt. Die Recherche entspricht vollständig der Recherche für den direkten Vergleich (siehe vorheriger Anhang 4-D1).

Ondansetron-Schenkel

Tabelle 4-173 (Anhang): Indirekter Vergleich (Ondansetron-Studien) - Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Zitat	Studientitel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	Ondansetron Versus Palonosetron Antiemetic Regimen Prior to Highly Emetogenic Chemotherapy(HEC)	NCT01640340	A1
[2]	Prevention of Intrathecal Morphine Induced Pruritus: Comparison of Ondansetron and Palonosetron	NCT01952626	A1
[3]	Palonosetron Versus Ondansetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01031498	A3
[4]	Safety and Efficacy of Palonosetron IV to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients	NCT01395901	A1

[5]	Palonosetron, Ondansetron, and Dexamethasone for Delayed Nausea and Vomiting in Autologous Transplant Patients	NCT01370408	A1
[6]	Pilot Study to Assess Palonosetron Versus Ondansetron as Rescue Medication in Subjects That Develop Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in the Postanesthesia Care Unit (PACU)	NCT00967499	A1
[7]	Efficacy and Safety of Palonosetron Intravenous in Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Patients	NCT01442376	A1
[8]	Dexamethasone and Ondansetron Hydrochloride or Palonosetron Hydrochloride in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Doxorubicin Hydrochloride and Cyclophosphamide For Early Stage Breast Cancer	NCT00343863	A6
[9]	Prophylactic Effects of Ondansetron, Ramosetron, and Palonosetron on Patient-Controlled Analgesia Related Nausea and Vomiting After Urologic Laparoscopic Surgery	NCT01169805	A1
[10]	POWS: Palonosetron/Ondansetron Opioid Withdrawal Study	NCT00661674	A1
[11]	Antiemetic Therapy With or Without Olanzapine in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	NCT02116530	A1
[12]	Emesis Control Study in Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving R-CHOP	NCT01843868	A4
[13]	Comparison of Palonosetron and Ramosetron for Preventing Patient-controlled Analgesia Related Nausea and Vomiting Following Spine Surgery	NCT01825733	A4
[14]	Palonestron, Granisetron and Ramosetron for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Abdominal Surgery	NCT01752374	A1
[32]	Differences in Incidence of Common Side Effects Between Young Adults and Elderly Patients While Using IV-PCA	NCT02448862	A1
[33]	Prophylactic Antiemetic Efficacy of Palonosetron Versus Ondansetron for Cesarean Sections Under Regional Anesthesia	NCT02468323	A1
EU-CTR			
[15]	A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Parallel Group, Stratified Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single IV Dose of Palonosetron Compared to a Single IV Dose of Ondansetron to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients	2010-022971-79	A1

[16]	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of palonosetron compared to ondansetron in the prevention of CINV in pediatric patients undergoing single and repeated cycles of MEC or HEC.	2010-022872-30	A1
WHO ICTRP			
[10]	POWS: Palonosetron/Ondansetron Opioid Withdrawal Study	NCT00661674	A1/D
[6]	Pilot Study to Assess Palonosetron Versus Ondansetron as Rescue Medication in Subjects That Develop Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in the Postanesthesia Care Unit (PACU)	NCT00967499	A1/D
[3]	Palonosetron Versus Ondansetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01031498	A3/D
[9]	Prophylactic Effects of Ondansetron, Ramosetron, and Palonosetron on Patient-Controlled Analgesia Related Nausea and Vomiting After Urologic Laparoscopic Surgery	NCT01169805	A1/D
[1]	Ondansetron Versus Palonosetron Antiemetic Regimen Prior to Highly Emetogenic Chemotherapy(HEC)	NCT01640340	A1/D
[16]	Palonosetron in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients	EUCTR2010-022872-30	A1/D
[8]	Dexamethasone and Ondansetron Hydrochloride or Palonosetron Hydrochloride in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Doxorubicin Hydrochloride and Cyclophosphamide For Early Stage Breast Cancer	NCT00343863	A6/D
[15]	A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Parallel Group, Stratified Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single IV Dose of Palonosetron Compared to a Single IV Dose of Ondansetron to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients	EUCTR2010-022971-79	A1/D
[17]	Palonosetron+Aprepitant+Dexamethasone for moderately emetic chemotherapy induced nausea and vomiting-Phase II study-	JPRN-UMIN000004936	A3
[5]	Palonosetron, Ondansetron, and Dexamethasone for Delayed Nausea and Vomiting in Autologous Transplant Patients	NCT01370408	A1/D
[4]	Safety and Efficacy of Palonosetron IV to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients	NCT01395901	A1/D
[11]	Antiemetic Therapy With or Without Olanzapine in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy	NCT02116530	A1/D

[18]	A Clinical Trial Study to evaluate the efficacy and safety of Palonosetron for the prevention of acute-onset and delayed-onset chemotherapy induced nausea and vomiting following the administration of either moderately or highly emetogenic chemotherapy regimens	CTRI/2010/091/001078	A6
[19]	Comparison of effectiveness of two drugs (palonosetron and ondansetron) in prevention of vomiting in children receiving chemotherapy.	CTRI/2014/03/004492	A1
[20]	A comparison study of ondansetron and palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting	KCT0000809	A1
[21]	Comparison of palonosetron with ondansetron for prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting	KCT0000336	A1
[22]	Comparison of Ramosetron, Ondansetron and Palonosetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Craniotomy	KCT0000122	A1
[23]	Effect of palonosetron on postoperative nausea and vomiting (comparison with ondansetron and ramosetron)	KCT0000012	A1
[24]	Palonosetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy in children: a double-blind, randomised, comparative trial	ChiCTR-TRC-14004891	A1
[25]	Comparison of palonosetron 0.075 mg, palonosetron 0.15 mg and palonosetron-dexamethasone combination for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic procedures	CTRI/2014/11/005214	A1
[2]	Prevention of Intrathecal Morphine Induced Pruritus: Comparison of Ondansetron and Palonosetron	NCT01952626	D/A1
[33]	Prophylactic Antiemetic Efficacy of Palonosetron Versus Ondansetron for Cesarean Sections Under Regional Anesthesia	NCT02468323	D/A1
PharmNet.Bund			
[16]	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of ondansetron compared to ondansetron in the prevention of CINV in pediatric patients undergoing single and repeated cycles of MEC or HEC.	2010-022872-30	D/A1
[26]	GAND-emesisA multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and tolerability of palonosetron and dexamethasone plus the neurokinin1-receptor antagonist, fosaprepitant dimeglumine or placebo in patients receiving radiotherapy and concomitant weekly cisplatin	2009-014691-21	A1

[27]	Double-blind Study to Compare the Efficacy of Palonosetron with or without the use of Dexamethasone on Days 2 and 3, in the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) Given to Female Patients with Breast Cancer	2005-002643-89	A2
[28]	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles	2010-023297-39	A1
[29]	Single-dose, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the efficacy and safety of oral palonosetron 0.50 mg compared to I.V. palonosetron 0.25 mg administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy	2010-022223-29	A1
[30]	A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy	2009-016775-30	A2
[31]	Multicenter, Phase IV, Open-Label, Uncontrolled Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intravenous Dose of Palonosetron 0.25 mg (Aloxi®, Onicit®, Paloxi®) in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas Undergoing Repeated Cycles of Moderately Emetogenic Chemotherapy	2008-007827-14	A4
<p>A1 - Population nicht wie definiert A2 - Prüfintervention nicht wie definiert A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert A4 - keine Studie im RCT-Design A5 - kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet A6 - keine Volltextpublikation verfügbar A7 - Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch D - Dublette Bei Studien ohne Zitatangabe handelt es sich um Dubletten relevanter Studien.</p>			

Referenzliste Anhang 4-D2 (Ondansetron-Studien)

1. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2011): Osu-10118|Nci-2012-01009 - Ondansetron Versus Palonosetron Antiemetic Regimen Prior to Highly Emetogenic Chemotherapy(HEC) (NCT01640340). Stand des Eintrags: 13.10.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640340>

2. Kyungpook National University (2013): Knuh 2013-03-032-001 - Prevention of Intrathecal Morphine Induced Pruritus: Comparison of Ondansetron and Palonosetron (NCT01952626). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952626>
3. M. D. Anderson Cancer Center, Eisai Inc (2005): 2005-0389 - Palonosetron Versus Ondansetron for the Prevention of Nausea and Vomiting (NCT01031498). Stand des Eintrags: 01.08.2012. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031498>
4. Helsinn Healthcare S. A. (2011): PALO-10-14 - Safety and Efficacy of Palonosetron IV to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients (NCT01395901). Stand des Eintrags: 29.07.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395901>
5. Northside Hospital Inc, Blood Marrow Transplant Group of Georgia (2012): Nsh 940 - Palonosetron, Ondansetron, and Dexamethasone for Delayed Nausea and Vomiting in Autologous Transplant Patients (NCT01370408). Stand des Eintrags: 11.03.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370408>
6. Eisai Inc (2009): PALO-08-11 - Pilot Study to Assess Palonosetron Versus Ondansetron as Rescue Medication in Subjects That Develop Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in the Postanesthesia Care Unit (PACU) (NCT00967499). Stand des Eintrags: 06.05.2010. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967499>
7. Helsinn Healthcare S. A. (2011): PALO-10-20 - Efficacy and Safety of Palonosetron Intravenous in Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Patients (NCT01442376). Stand des Eintrags: 04.08.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442376>
8. University of Washington, National Cancer Institute (2006): 6140|Nci-2010-00801 - Dexamethasone and Ondansetron Hydrochloride or Palonosetron Hydrochloride in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Doxorubicin Hydrochloride and Cyclophosphamide For Early Stage Breast Cancer (NCT00343863). Stand des Eintrags: 07.05.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343863>
9. Yonsei University (2010): 4-2010-0176 - Prophylactic Effects of Ondansetron, Ramosetron, and Palonosetron on Patient-Controlled Analgesia Related Nausea and Vomiting After Urologic Laparoscopic Surgery (NCT01169805). Stand des Eintrags: 16.11.2011. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169805>
10. Stanford University (2008): SU-04152008-1099|protocol 11004 - POWS: Palonosetron/Ondansetron Opioid Withdrawal Study (NCT00661674). Stand des Eintrags: 05.06.2012. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661674>
11. Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (2014): A221301|Nci-2014-00446|U10ca031946 - Antiemetic Therapy With or Without Olanzapine in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (NCT02116530). Stand des Eintrags: 06.10.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116530>
12. Australasian Leukaemia, Lymphoma Group, Merck Sharp, Dohme Pty Limited (2013): Allg Sc03|Actrn12611001269921 - Emesis Control Study in Non-Hodgkin

- Lymphoma Patients Receiving R-CHOP (NCT01843868). Stand des Eintrags: 28.04.2013. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843868>
13. Yonsei University (2011): 4-2011-0122 - Comparison of Palonosetron and Ramosetron for Preventing Patient-controlled Analgesia Related Nausea and Vomiting Following Spine Surgery (NCT01825733). Stand des Eintrags: 17.02.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825733>
 14. Gachon University Gil Medical Center (2011): Girba2493 - Palonestron, Granisetron and Ramosetron for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Abdominal Surgery (NCT01752374). Stand des Eintrags: 16.12.2012. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752374>
 15. Helsinn Healthcare S. A. (2011): PALO-10-14 - A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Parallel Group, Stratified Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Single IV Dose of Palonosetron Compared to a Single IV Dose of Ondansetron to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients (2010-022971-79). Zugriff: 16.04.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022971-79
 16. Helsinn Healthcare S. A. (2011): PALO-10-20 - A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of palonosetron compared to ondansetron in the prevention of CINV in pediatric patients undergoing single and repeated cycles of MEC or HEC. (2010-022872-30). Zugriff: 16.04.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022872-30
 17. Niigata Lung Cancer Treatment Group (2011): Palonosetron+Aprepitant+Dexamethasone for moderately emetic chemotherapy induced nausea and vomiting-Phase II study- (JPRN-UMIN000004936). Stand des Eintrags: 03.06.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>
 18. Themis Medicare Limited (2010): Themis/12/06 - A Prospective, Phase Iii, Comparative, Randomised, Observer Blind Study to Evaluate Efficacy, and Safety of Palonosetron for the Prevention of Acute-Onset and Delayed-Onset Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Following the Administration of Either Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy Regimens (CTRI/2010/091/001078). Stand des Eintrags: 02.03.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1888>
 19. Christian Medical College Fluid Grant (2014): Irb 8482 - Comparison of palonosetron with ondansetron, with respect to clinical efficacy in prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Children and Adolescents (CTRI/2014/03/004492). Stand des Eintrags: 02.03.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8264>
 20. Soonchunhyang University Hospital Seoul (2013): A comparison study of ondansetron and palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women patients using intravenous patient-controlled analgesia (KCT0000809). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=3216
 21. Seoul National University Bundang Hospital (2012): Comparison of palonosetron with ondansetron for prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting (KCT0000336). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1737

22. Asan Medical Center (2011): Comparison of Ramosetron, Ondansetron and Palonosetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Craniotomy (KCT0000122). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=1292
23. Ohne Autor (2010): Effect of palonosetron on patient-controlled analgesia related nausea and vomiting after thyroidectomy (comparison with ondansetron and ramosetron) (KCT0000012). Stand des Eintrags: 07.04.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=947
24. Childrens Hospital of Chongqing Medical University (2014): Palonosetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy in children: a double-blind, randomised, comparative trial (ChiCTR-TRC-14004891). Stand des Eintrags: 13.10.2014. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=4682>
25. PGIMER (2014): Nil - Comparison of palonosetron 0.075 mg, palonosetron 0.15 mg and palonosetron-dexamethasone combination for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic procedures (CTRI/2014/11/005214). Stand des Eintrags: 02.03.2015. Zugriff: 16.04.2015. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10126>
26. Odense University Hospital (2009): GAND-emesisA multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and tolerability of palonosetron and dexamethasone plus the neurokinin1-receptor antagonist, fosaprepitant dimeglumine or placebo in patients receiving radiotherapy and concomitant weekly cisplatin (2009-014691-21). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
27. Helsinn Healthcare S. A. (2005): Double-blind Study to Compare the Efficacy of Palonosetron with or without the use of Dexamethasone on Days 2 and 3, in the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) Given to Female Patients with Breast Cancer (2005-002643-89). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
28. Helsinn Healthcare S. A. (2010): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles (2010-023297-39). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
29. Helsinn Healthcare S. A. (2010): Single-dose, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to assess the efficacy and safety of oral palonosetron 0.50 mg compared to I.V. palonosetron 0.25 mg administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy (2010-022223-29). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
30. Helsinn Healthcare S. A. (2009): A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel group study of the efficacy and safety of oral netupitant administered in combination with palonosetron and dexamethasone compared to oral palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy (2009-

- 016775-30). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
31. Helsinn Healthcare S. A. (2008): Multicenter, Phase IV, Open-Label, Uncontrolled Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intravenous Dose of Palonosetron 0.25 mg (Aloxi®, Onicit®, Paloxi®) in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Non-Hodgkin's Lymphomas Undergoing Repeated Cycles of Moderately Emetogenic Chemotherapy (2008-007827-14). Zugriff: 17.04.2015. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
 32. Severance Hospital (2015): 2015-0098-001 - Differences in Incidence of Common Side Effects Between Young Adults and Elderly Patients While Using IV-PCA (NCT02448862). Stand des Eintrags: 19.05.2015. Zugriff: 19.06.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448862>
 33. Hospital de Base (2015): Palonosetron01 - Prophylactic Antiemetic Efficacy of Palonosetron Versus Ondansetron for Cesarean Sections Under Regional Anesthesia (NCT02468323). Stand des Eintrags: 09.06.2015. Zugriff: 19.06.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468323>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten, vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde keine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-174 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NETU-08-18

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit der einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination NEPA (300 mg/0,5 mg) zusammen mit oralem Dexamethason gegenüber der Anwendung von oralem Palonosetron (0,5 mg) zusammen mit oralem Dexamethason. Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit war das vollständige Ansprechen (<i>complete response</i>, CR) in der verzögerten Phase (25-120 Stunden) im ersten Zyklus.</p> <p>Sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich von Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination NEPA (300 mg/0,5 mg) zusammen mit oralem Dexamethason gegenüber oralem Palonosetron (0,5 mg) zusammen mit Dexamethason zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit moderat emetogener Chemotherapie im ersten Zyklus und anschließenden Zyklen. • Die Bestimmung von Pharmakokinetik und Pharmokodynamik von Netupitant (sowie seiner Metabolite M1, M2 und M3) und Palonosetron bei Patienten, die die Fixdosiskombination erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelt-verblindete und stratifizierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallel-Gruppen-Design, die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Netupitant in Kombination mit Palonosetron und Dexamethason in Vergleich zu oralem Palonosetron und Dexamethason bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie untersuchen soll.</p> <p>Die Kriterien, die in der Stratifizierung angewendet wurden, waren Region (USA, Lateinamerika inkl. Mexiko, Europa, GUS (d. h. die früheren Sowjet-Republiken) und Asien) und Altersklassen (<55 Jahre und ≥55 Jahre).</p> <p>Die Patienten wurden auf zwei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder die orale Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (300 mg/0,5 mg) zusammen mit 12 mg oralem Dexamethason oder 0,5 mg orales Palonosetron mit 20 mg oralem Dexamethason unmittelbar vor Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie am ersten Tag des ersten Zyklus. Die Patienten konnten nach Zyklus 1 die Behandlung in einer Extensionsphase mit mehreren Zyklen fortsetzen, d. h. sie konnten nach mehreren aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen teilnehmen (Mindestabstand der Zyklen: 21 Tage), sofern sie weiterhin die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten. Sie erhielten hierbei an Tag 1 jedes Zyklus die gleiche Medikation wie im ersten Zyklus.</p> <p>Während des ersten Zyklus betrug die maximale Teilnahmedauer der Patienten 37 Tage (einschließlich einer bis zu 14-tägigen Screening-Periode, einer eintägigen Behandlung und einer Follow-Up-Untersuchung oder eines Telefonanrufs 21±2 Tage nach Tag 1. In der Multi-Zyklus-Extensionsphase betrug die maximale Teilnahmedauer 30 Tage je Zyklus (einschließlich einer bis zu 7-tägigen Screening-Periode, einer eintägigen Behandlung und einer Follow-Up-Untersuchung oder eines Telefonanrufs</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach 21±2 Tage nach Tag 1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 11. November 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition von "postmenopausal" zum Einschluss der Bestätigung von konsistentem Alter und/oder FSH-Spiegeln. • Korrektur von Druckfehlern in Ausschlusskriterium 16 (Entfernen einer "1" nach Pimozid) und in Appendix 4 (Einheit von Cytarabin wurde von "mg/m²" zu "g/m²" geändert). • Änderung der Studienprozeduren und des Flow-Charts um Details zur Feststellung einer Schwangerschaft mittels Urintest bei Frauen im gebärfähigen Alter. Dieser sollte innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Anwendung des Prüfpräparats an Tag 1 des ersten oder darauffolgender Zyklen durchgeführt werden. • Da Fälle aufgetreten waren, in denen emetisch Episoden und der Einsatz von Rescue-Medikation innerhalb von 0-120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie nur im Formular für unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. im Formular für Begleitmedikation eingetragen wurden und nicht im Patiententagebuch, wurde beschlossen in Übereinstimmung mit der Responder-Definition diese Fälle in die Wirksamkeitsanalyse mit einzuschließen und die betroffenen Patienten als Non-Responder zu werten. <p>In diesem Zusammenhang wurden UE berücksichtigt, die mit Hilfe der bevorzugten Bezeichnungen (<i>preferred term</i>, PT) "Erbrechen (<i>vomiting</i>)" und "Würgen (<i>retching</i>)" kodiert wurden. Um festzustellen, wann im 0-120-Stunden-Intervall das Ereignis stattgefunden hatte, sollten die angegebenen Anfangs- und Endtage der UE-Episoden verwendet werden. Da für AEs keine genauere Zeit für Beginn und Ende aufgezeichnet wurde, sollten die Zeiteinträge gemäß der Regel zur Ersetzung fehlender Werte in der Wirksamkeitsanalyse behandelt werden. Als spezielle Regel wurden UE, deren Ende am ersten Tag des 0-120-Stunden-Intervalls lag, oder die am letzten Tag dieses Intervalls begannen, nicht in die Wirksamkeitsanalyse miteinbezogen, da davon ausgegangen wurde, dass der Prüfarzt diese Fälle korrekt dokumentiert hatte.</p> <p>Bei der Begleitmedikation wurden Arzneimittel berücksichtigt, deren standardisierte Arzneimittelbezeichnung in einer vorgegebenen Liste (siehe Studienbericht) enthalten war und deren Anwendungsgebiet die Begriffe "Übelkeit (<i>nausea</i>)", "Erbrechen (<i>vomit</i>)", "CINV", "Emesis", "emetisch (<i>emetic</i>)" oder "Würgen (<i>retching</i>)" enthielt. Zur Bestimmung des Zeitpunkts der Anwendung der Begleitmedikation sollten die Anfangs- und Endtage und -zeiten verwendet werden. Während die Auswertung der Rescue-Medikation im Studientagebuch jedoch auf einem Eintrag je Anwendung beruht, wurde die Anwendung von Begleitmedikation als Zeitintervall-Information mit Anfangs- und Endzeiten aufgenommen. Daher wurden Regeln erstellt, die sich mit der Berücksichtigung Arzneimitteln in der Begleitmedikation als Rescue-Medikation in der Wirksamkeitsanalyse beschäftigen. Es wurde daher eine Auflistung der Begleitmedikamente erstellt, die die oben genannten Kriterien erfüllten, und vor Datenbankschluss analysiert. Die Entscheidung, wie mit diesen Fällen umzugehen ist, wurde vollständig dokumentiert und ist dem Protokoll des BDRM-Meetings angehängt.</p> <p>Einträge, die sich aus der UE- oder Begleitmedikamente-Liste ergaben, sind in den Wirksamkeitslisten markiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere, weniger relevante Änderungen des Studienprotokolls sind im Studienbericht enthalten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung. 2. Männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter. 3. Therapienaiv gegenüber zytotoxischer Chemotherapie. Vorherige biologische oder hormonale Therapie war erlaubt. 4. Mit geplanter erstmaliger Behandlung mit anthrazyklin- und cyclophosphamid-haltiger, moderat emetogener Chemotherapie zur Behandlung eines soliden, bösartigen Tumors: Cyclophosphamid i. v. (500 bis 1.500 mg/m²) und Doxorubicin i. v. (≥40 mg/m²) oder Cyclophosphamid i. v. (500 bis 1.500 mg/m²) und Epirubicin i. v. (≥60 mg/m²). 5. Sofern eine zusätzliche Behandlung mit Chemotherapeutika mit minimalem oder niedrigem emetogenen Potential geplant war, so konnte diese zu jedem beliebigen Zeitpunkt angewendet werden. 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0, 1 oder 2. 7. Weibliche Patienten nur, wenn sie entweder: <ol style="list-style-type: none"> a. Nicht gebärfähig waren (d. h. aus physiologischer Sicht nicht in der Lage waren schwanger zu werden, einschließlich postmenopausaler Frauen; postmenopausal war im Sinne dieser Studie zu verstehen als 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Regelblutung). Eine Einschätzung als postmenopausal musste zusätzlich durch konsistentes Alter und/oder Follikel-Stimulierendes-Hormon (FSH)-Spiegel bestätigt werden. <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none"> b. Gebärfähig waren, aber ein negativer Schwangerschaftstest (durchgeführt als Urinteststreifen) vorlag, der im Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Anwendung des Prüfpräparates an Tag 1 durchgeführt wurde, und die sich zudem zur durchgehenden und korrekten Anwendung einer der folgenden Verhütungsmethoden über den Zeitraum der Studie verpflichteten: <ul style="list-style-type: none"> • Der männliche Partner war bereits vor Aufnahme des weiblichen Patienten in die Studie steril und ist zudem der einzige Sexualpartner. • Doppelbarrieren-Methode der Empfängnisverhütung, die die Verwendung eines Spermizids und entweder eines Kondoms oder eines Diaphragmas einschloss. Gleichzeitige Anwendung oraler Kontrazeptiva war möglich, sofern sie über einen gewissen Zeitraum (Minimum: 4 Wochen) nach Ende der Studie fortgeführt wurde, um mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zu berücksichtigen. • Intrauterine Systeme • Komplette Abstinenz vom Geschlechtsverkehr für zwei Wochen vor der Behandlung mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfpräparat, über den Gesamtzeitraum der Studie und für einen ausreichend langen Zeitraum danach, um die Eliminierung des Arzneimittels sicherzustellen (Minimum: 21 Tage). Sofern Patienten innerhalb des genannten Zeitraums sexuell aktiv wurden, so mussten sie der Anwendung einer der vorgenannten Verhütungsmethoden zustimmen.</p> <p>8. Der hämatologische und metabolische Status musste ausreichend sein, um eine Behandlung mit moderat emetogener Chemotherapie zu ermöglichen, und musste die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Gesamtzahl Neutrophile $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (in Standardeinheiten: $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (in Standardeinheiten: $\geq 100,0 \times 10^9/\text{l}$) Bilirubin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i>, ULN) Leberenzyme: <ul style="list-style-type: none"> Ohne bekannte Lebermetastasen: Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN Mit bekannten Lebermetastasen: AST und/oder ALT $\leq 5,0 \times$ ULN Serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ (in Standardeinheiten: $\leq 132,6 \mu\text{mol/l}$) oder Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ ml/min}$. <p>9. Fähigkeit, die Studienprozeduren zu lesen, zu verstehen und ihnen zu folgen sowie das Patiententagebuch auszufüllen.</p> <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien für die Multi-Zyklus-Extensionsphase</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Die Teilnahme des Patienten an der Studie während des folgenden Chemotherapiezyklus wurde vom Prüfarzt als angemessen betrachtet und bedeutete kein ungerechtfertigtes Risiko für den Patienten. In den vorangegangenen Zyklen hatte sich der Patient in ausreichendem Maße an die Studienprozeduren gehalten. Mit geplanter Anwendung des gleichen Chemotherapieregimen wie in Zyklus 1 und entsprechend Einschlusskriterium 4. Ausreichender hämatologischer und metabolischer Status entsprechend Einschlusskriterium 8. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Bei weiblichen Patienten: schwanger oder stillend. Gegenwärtiger Drogenmissbrauch oder gegenwärtige Anzeichen von Alkoholmissbrauch Mit geplanter Behandlung mit hoch emetogener Chemotherapie an den Tagen 1-5 oder mit moderat emetogener Chemotherapie an den Tagen 2-5 nach der Anwendung des erlaubten moderat emetogenen Chemotherapie-Regimens. Durchgeführte oder geplante Strahlenbehandlung des Abdomens oder des Beckens innerhalb eines Zeitraums von einer Woche vor Tag 1 oder zwischen den Tagen 1-5 von Zyklus 1. Jegliches Erbrechen, Würgen oder milde Übelkeit (\geq Grad I nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Definition des National Cancer Institutes), die innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 auftraten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Symptomatischer primärer oder metastatischer Tumor des Zentralnervensystems 7. Aktives Magengeschwür, gastrointestinale Obstruktion, erhöhter intrakranieller Druck, Hyperkalzämie, aktive Infektion oder jegliche medizinische Bedingung (mit Ausnahme von Tumoren), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnten, eine andere potentielle Ätiologie für Erbrechen und Übelkeit (anders als CINV) oder eine ungerechtfertigte Gefährdung des Patienten durch die Verabreichung des Prüfpräparats darstellen könnten. 8. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber 5-Rezeptorantagonisten (z. B. Palonosetron, Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Ramosetron) oder gegenüber Dexamethason. 9. Vorgehende Behandlung mit einem NK1-Rezeptorantagonisten (z. B. Aprepitant, Casopitant). 10. Teilnahme an einer klinischen Studie, in der orales Netupitant zusammen mit Palonosetron verabreicht wurde. 11. Jegliche Einnahme einer Prüfsubstanz innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 von Zyklus 1 und/oder geplante Einnahme einer Prüfsubstanz (anders als Netupitant) während der Studie. 12. Systemische Kortikosteroidtherapie in jeglicher Dosierung innerhalb von 72 Stunden vor Tag 1 von Zyklus 1 (topische oder inhalative Kortikosteroidtherapie in einer Dosierung von weniger als 10 mg Prednison pro Tag oder äquivalent war erlaubt). 13. Geplante Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation. 14. Einnahme jeglicher Medikamente mit antiemetischer Wirkung innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 inklusive: <ol style="list-style-type: none"> a. 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Ramosetron oder Palonosetron) b. Benzamide (z. B. Metoclopramid, Alizaprid) c. Phenothiazine (z. B. Prochlorperazin, Promethazin, Fluphenazin, Thiethylperazin, Perphenazin oder Chlorpromazin) d. Benzodiazepine (außer die Patienten erhielten solche Arzneimittel wegen Schlaf- oder Angststörungen in stabiler Dosierung seit mindestens sieben Tagen vor Tag 1) e. Butyrophenone (z. B. Haloperidol oder Droperidol) f. Anticholinergika (z. B. Scopolamin, mit Ausnahme von inhalierten Anticholinergika zur Behandlung respirativer Störungen wie z. B. Ipratropiumbromid) g. Antihistaminika (z. B. Cyclizin, Hydroxyzin, Diphenhydramin, Chlorphenhydramin) mit Ausnahme prophylaktischer Anwendung von Taxan-Therapie h. Domperidon i. Mirtazapin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>j. Olanzapin k. Verordnete Cannabinoide (z. B. Tetrahydrocannabinol oder Nabilon)</p> <p>15. Geplante oder durchgeführte Anwendung jeglicher starker oder moderater Inhibitoren von CYP3A4 oder ihre Einnahme innerhalb eines Zeitraums von einer Woche vor Tag 1.</p> <p>16. Geplante Anwendung einer der folgenden CYP3A4-Substrate: Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Pimozid.</p> <p>17. Geplante oder tatsächliche Anwendung eines CYP3A4-Induktors innerhalb von vier Wochen vor Tag 1.</p> <p>18. Vorgeschichte mit oder Veranlagung zu Erregungsleitungsabnormitäten mit Ausnahme von inkomplettem Rechtsschenkelblock.</p> <p>19. Vorgeschichte mit Risikofaktoren für Torsade de Point (Herzversagen, Hypokalämie, familiäre Vorgeschichte mit QT-Syndrom).</p> <p>20. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung einschließlich Myokardinfarkt innerhalb von drei Monaten vor Tag 1, instabile Angina Pectoris, bedeutende Klappen- oder Perikardkrankungen, Vorgeschichte mit ventrikulärer Tachykardie, symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz der WHO-/NYHA-Klassen III-IV und schwerer, unkontrollierter arterieller Bluthochdruck.</p> <p>21. Jegliche Erkrankung oder jeglicher Zustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnten, eine andere potentielle Ätiologie für Erbrechen und Übelkeit (anders als CINV) oder eine ungerechtfertigte Gefährdung des Patienten durch die Verabreichung des Prüfpräparats darstellen könnten.</p> <p>22. Gegenwärtiges medizinisches Leiden, das eine Dexamethason-Behandlung unmöglich machen würde, wie z. B. systemische Pilzinfektion oder unkontrollierte Diabetes.</p> <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Multi-Zyklus-Extensionsphase</u></p> <p>1. Bei weiblichen Patienten: schwanger oder stillend, d. h. positiver Schwangerschaftstest (durchgeführt als Urinteststreifen) innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1.</p> <p>2. Aktive Infektion oder unkontrollierte Erkrankung mit Ausnahme von Tumoren.</p> <p>3. Zwischenzeitliche Anwendung jeglicher ausgeschlossener Medikation.</p> <p>4. Jegliches Erbrechen, Würgen oder milde Übelkeit (\geq Grad I nach Definition des National Cancer Institutes), die innerhalb von 24 Stunden vor Tag 1 auftraten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen an der Studie 177 Studienzentren in 15 Ländern teil (Argentinien, Weißrussland, Brasilien, Bulgarien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine und USA), von denen 146 auch tatsächlich Patienten für die Studie aufnahmen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden auf einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert: <u>Gruppe 1</u> 300 mg Netupitant + 0,5 mg Palonosetron als Fixdosiskombination zusammen mit 12 mg Dexamethason; orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie <u>Gruppe 2</u> 0,5 mg Palonosetron (Aloxi®) zusammen mit 20 mg Dexamethason, orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie. Orales NEPA (zusammen mit Placebo für orales Palonosetron) und orales Palonosetron (zusammen mit Placebo für orales NEPA) sollten jeweils 60 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden. Orales Dexamethason (ggf. zusammen mit Placebo-Tabletten für Dexamethason) sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 verabreicht werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (<i>complete response</i> , CR; definiert als: kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation) in der verzögerten Phase (25-120 Stunden nach Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie) in Zyklus 1. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Zentrale sekundäre Endpunkte während Zyklus 1 waren der Anteil der Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • CR während der akuten Phase (0-24 Stunden) • CR über den Gesamtzeitraum (0-120 Stunden) Weitere sekundäre Endpunkte während Zyklus 1 waren der Anteil der Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • Kein Erbrechen in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Kein Einsatz von Rescue-Medikation in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Keine bedeutende Übelkeit (VAS <25 mm) in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Keine Übelkeit (VAS <5 mm) in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Vollständiger Schutz (kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation und keine bedeutende Übelkeit) in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Vollständige Kontrolle (kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation und keine Übelkeit) in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Übelkeit, definiert als maximale Übelkeit auf der VAS in der akuten, verzögerten oder gesamten Phase • Zeit bis zur ersten emetischen Episode, Zeit bis zur ersten Einnahme von Rescue-Medikation oder Zeit bis zum Scheitern der Behandlung (auf Grundlage der Zeit bis zur ersten emetischen Episode oder der Zeit bis zur ersten Einnahme von Rescue-Medikation, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt). • Einfluss der Behandlung auf die täglichen Aktivitäten der Patienten während der ersten 120 Stunden nach Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie; gemessen mit dem FLIE-Fragebogen. <p>Während der weiteren Zyklen wurden zudem folgende sekundäre Endpunkte als Anteil der Patienten mit dem Ereignis erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR in der akuten, verzögerten und gesamten Phase nachfolgender Zyklen der moderat emetogenen Chemotherapie. • Keine bedeutende Übelkeit in der akuten, verzögerten und gesamten Phase nachfolgender Zyklen der moderat emetogenen Chemotherapie. <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Todesfälle • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ SMQs im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem ○ Kardiale SMQs
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Siehe 3b.</p> <p>Es wurden keine weiteren Änderungen der Zielkriterien vorgenommen.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geschätzte Fallzahl betrug 1.460 Patienten, die gleichmäßig auf zwei Gruppen verteilt wurden (730 Patienten je Gruppe).</p> <p>Grundlage der Berechnung war die Annahme einer CR-Rate im Zeitintervall von 25-120 Stunden in Zyklus 1 von 60 % in der NEPA-Gruppe und von 51 % in der Palonosetron-Gruppe. Zur Anwendung eines zweiseitigen Tests zum Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit $\alpha=0,050$, wird eine Fallzahl von 661 Patienten je Gruppe benötigt, um mit 90 %-iger Power den oben aufgeführten Unterschied von 9 % zu detektieren. Um eine ausreichende Zahl auswertbarer Patienten sicherzustellen, wurde die Zahl der Patienten auf 730 je Behandlungsarm, d. h. auf insgesamt 1.460, erhöht.</p> <p>In Bezug auf die zentralen sekundären Endpunkte ergibt sich aus dieser Fallzahl eine Power von 61 % zur Detektion eines Unterschieds der CR-Rate in der akuten Phase von 6 % (unter Annahme einer Rate von 70 % in der NEPA-Gruppe und von 64 % in der Palonosetron-Gruppe). Die Power zur Detektion eines 9 %-Unterschieds in Bezug auf die CR-Rate in der Gesamtphase betrug nahezu 90 %.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen waren weder geplant, noch wurden welche durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mit Hilfe eines statischen, zentralen Blockrandomisierungsschemas, das nach Region (USA, Lateinamerika einschließlich Mexiko, Europa, Gemeinschaft Unabhängiger Staaten (d. h. frühere Sowjetrepubliken), Asien) und Altersklasse (Alter <55 Jahre und Alter ≥55 Jahre) stratifiziert wurde, auf die Behandlungsgruppen verteilt. Die Zuteilung der Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, erfolgte in einem balancierten Design (1:1) und anhand exakter Vorgaben mit Hilfe des Randomization-and-Trial-Supply-Management (RTSM)-Systems, auf dass entweder über Electronic-Data-Capture (EDC) oder ein Interaktives-Voice-Response-System (IVRS) zugegriffen werden konnte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Je Altersgruppe wurde eine Randomisierungsliste erstellt. Jeder Region wurde jeweils ein Block der relevanten Liste zugeteilt, d. h. jedes Mal, wenn die Randomisierung in einer neuen Region begonnen wurde oder jedes Mal, wenn ein Block in der relevanten Region vollständig war, wurde der Region der nächste ungenutzte Block zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wurden separate Listen für die Randomisierung der Patienten und für die Verteilung der Studienmedikation erstellt. Entsprechend der Verteilungsliste wurden versiegelte Kisten mit der Studienmedikation und mit zusätzlicher Medikation an die Studienzentren verschickt. Zu Beginn der Studie wurde eine angemessene Anzahl an Medikationskits an die vorgesehenen Studienzentren geschickt; weitere Kits sollten verschickt werden, sobald die Anzahl der im Studienzentrum gelagerten Kits einen vorher festgesetzten Grenzwert unterschritt. Den Patienten wurde an Tag 1 (Untersuchung 2) nach Feststellung der Studieneignung mittels des RTSM-Systems (entweder über EDC oder IVRS) die erste Behandlung auf der relevanten Liste und im relevanten Block zugeteilt. Anschließend wurde überprüft, ob Kits mit der entsprechenden Studienmedikation im entsprechenden Studienzentrum zur Verfügung standen, woraufhin eine Kitnummer zufällig aus den vorhandenen Kits ausgewählt wurde. Das RTSM-System (entweder über EDC oder IVRS) wurde verwendet, um die dem Patienten zugeordnete Kit-Nummer zu übermitteln. Die eindeutige Patienten-Identifikationsnummer, die dem Patienten zugeordnete Kitnummer, die Randomisierungsnummer des Patienten und die angeforderten Patientencharakteristika wurden im System abgelegt. Die im System abgelegte Patienten-Randomisierungsnummer wurde dem Prüfarzt nicht übermittelt. Es wurde grundsätzlich davon ausgegangen, dass ein zur entsprechenden Behandlung benötigtes Behandlungskit im Studienzentrum zur Verfügung stand. Im unwahrscheinlichen Fall, dass kein entsprechendes Kit vorhanden war, wurde die Randomisierung nicht fortgesetzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Krankenhausapotheker (oder eine anderweitig bestimmte Person), sollte auf Grundlage der vom RTSM-System (über EDC oder IVRS) ausgegebenen Kitnummer die passende Packung mit der Studienmedikation auswählen und zur Behandlung des Patienten zur Verfügung stellen. Als Nachweis, dass die korrekte Medikation zur Verfügung gestellt wurde, waren dem Drug-Administration-Formular passende Hinweisschilder angefügt.</p> <p>Patienten, die ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Erhebung der Pharmakokinetik gegeben hatten (insgesamt bis zu 500 Patienten), wurden am ersten Tagt von Zyklus in vorbestimmten Zentren mit Hilfe des RTSM-Systems (über EDC oder IVRS) auf eine von zwei Schemen zur Erhebung der Pharmakokinetik randomisiert.</p> <p>Bei Patienten, die an der Multizyklus-Extensionsphase teilnahmen, wurde das RTSM-System (über EDC oder IVRS) an Tag 1 jedes Zyklus verwendet, um dem Patienten ein passendes Medikationskit zuzuordnen (d. h. ein Kit mit der gleichen Behandlung wie während des ersten Zyklus).</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?	Siehe 9
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 + b) Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren. c) Nicht im Studienbericht aufgeführt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diejenigen, die die Behandlung durchführten, auch die Zielgrößen beurteilten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Arzneimittel und/oder ihre Placebos wurden in Behandlungskits zur Verfügung gestellt, die einzelne Taschen mit Kapseln und Tabletten zur oralen Anwendung enthielten. Ein Behandlungskit enthielt eine Blister-Tasche mit der Studienmedikation (NEPA-Fixdosiskombination als Kapsel und Placebo als Kapsel oder Palonosetron als Kapsel und Placebo als Kapsel). Die Behandlungskits wurden in versiegelten, fachgemäß beschrifteten Kartons in verblindeter Weise verschickt. Alle Kits waren von identischem Aussehen und wurden über die zuvor dem Patienten zugeordnete Kitnummer identifiziert. Die Beschriftung erfolgte in Englisch und der lokalen Sprache. Um das doppelt-verblindete Studiendesign sicherzustellen wurden Studienmedikation und zusätzliche Medikation dem Prüfarzt bzw. dem Patient in identisch beschrifteten Blister-Taschen zur Verfügung gestellt, die ähnlich in Farbe, Geruch und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erscheinung waren.
12	Statistische Methoden	<p>Generelle Anmerkung:</p> <p>Im Folgenden werden die statistischen Methoden beschrieben, so wie sie für die Erstellung des Studienberichts durchgeführt worden sind. Für die Nutzenbewertung post-hoc durchgeführte Analysen der Studienergebnisse sind in Abschnitt 4.3 beschrieben.</p>
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Folgende Populationen wurden für die Auswertung in <u>Zyklus 1</u> definiert:</p> <p><i>Full analysis set</i> (FAS)-Population: Alle randomisierten Patienten, die moderat emetogene Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die FAS-Population stellt die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse dar.</p> <p><i>Per protocol</i> (PP)-Population: Alle Patienten der FAS-Population, die die Studienperiode von 0-120 Stunden beendet hatten und deren Behandlung nicht wesentlich vom Studienprotokoll abwich.</p> <p><i>Intention to treat</i> (ITT)-Population: Entsprechend dem Intention-to-treat-Prinzip wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung ausgewertet.</p> <p>Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag.</p> <p>Pharmakokinetik (PK)-Population: Alle Patienten, die am Pharmakokinetik-Teil der Studie teilgenommen hatten. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zumindest einmal messbare Konzentrationen von Netupitant und Palonosetron festgestellt wurden und bei denen entsprechende Informationen zum Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung vorlagen.</p> <p>Zusätzlich wurden die folgenden Populationen für die <u>Multizyklus-Extensionsphase</u> definiert:</p> <p>FAS-Population: Alle Patienten, die an der Multizyklus-Extensionsphase teilnahmen und moderat emetogene Chemotherapie sowie die Studienmedikation im ersten Zyklus der Multizyklus-Extensionsphase erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, Patienten wurden für den Behandlungsarm ausgewertet, auf den sie im ersten Zyklus randomisiert worden waren.</p> <p>Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die an der Multizyklus-Extensionsphase teilnahmen, die Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag. Patienten in der Sicherheitspopulation wurden entsprechend ihrer tatsächlich erhaltenen Medikation ausgewertet.</p> <p>Demographische Angaben und Basiswertcharakteristika wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik für jeden Behandlungsarm dargestellt.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit CR im Zeitintervall von 25-120 Stunden nach dem Start moderat emetogener Chemotherapie in Zyklus 1. Nullhypothese in der statistischen Analyse des primären Endpunktes war, dass kein Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Arzneimitteln besteht.</p> <p>Die Raten des vollständigen Ansprechens wurden je Behandlungsarm zusammengefasst; Anzahl und Anteil der Patienten mit CR im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitintervall 25-120 Stunden wurden in einer Häufigkeitstabelle dargestellt. Für die CR-Rate (nach der Wilson-Score-Methode) und die Unterschiede der CR-Rate zwischen den Interventionen (nach Methode 10 von Newcombe) wurden 95 % Konfidenzintervalle (KI) angegeben.</p> <p>Die Primäranalyse wurde anhand der FAS-Population mit einem zweiseitigen, schicht-adjustierten Cochran-Mantel-Haenzel (CMH)-Test mit Behandlung, Altersklasse und Region als Schichten durchgeführt. Entsprechend eines konservativen Ansatzes gingen alle Fälle mit fehlenden Daten als Non-Responder in die Analyse ein. Die Nullhypothese wurde verworfen (und damit die Überlegenheit der Fixdosiskombination gegenüber oralem Palonosetron alleine nachgewiesen), wenn der zweiseitige p-Wert des CMH-Tests kleiner oder gleich 0,05 war und in die richtige Richtung zeigte, d. h. dass die Odds Ratio (OR) einen Wert zugunsten der Fixdosiskombination annahm. Dargestellt wurden auch die ORs und das zweiseitige 95 % KI aus dem CMH-Test.</p> <p>Behandlung x Faktor-Interaktionen (Altersklasse und Region) wurden anhand eines logistischen Regressionsmodell explorativ untersucht, werden aber nicht in das primäre Analysemodell eingeschlossen. Im Fall von signifikanten Interaktionen ($p \leq 0,1$), wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Gründe für die Heterogenität zu verstehen.</p> <p><u>Zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Die Raten des vollständigen Ansprechens wurden je Behandlungsarm zusammengefasst; Anzahl und Anteil der Patienten mit CR in der akuten und gesamten Phase wurden in einer Häufigkeitstabelle dargestellt. Für die CR-Rate (nach der Wilson-Score-Methode) und die Unterschiede der CR-Rate zwischen den Interventionen (nach Methode 10 von Newcombe) wurden 95 % Konfidenzintervalle (KI) angegeben.</p> <p>Wurde die Nullhypothese in der primären Wirksamkeitsanalyse verworfen, wurde als nächstes eine Analyse der CR in der akuten Phase (0-24 Stunden) in Zyklus 1 durchgeführt. Der Unterschied der Interventionen in Bezug auf die CR in der akuten Phase erfolgte analog zur primären Analyse mit dem CMH-Test. Die Nullhypothese wurde verworfen (und damit die Überlegenheit der Fixdosiskombination gegenüber oralem Palonosetron alleine nachgewiesen), wenn der zweiseitige p-Wert des CMH-Tests kleiner oder gleich 0,05 war und in die richtige Richtung zeigte, d. h. dass die Odds Ratio (OR) einen Wert zugunsten der Fixdosiskombination annahm. Dargestellt wurden auch die ORs und das zweiseitige 95 % KI aus dem CMH-Test.</p> <p>Sofern auch die Analyse der CR in der akuten Phase eine Überlegenheit der Fixdosiskombination ergab, wurde in einer weiteren Analyse die CR in der gesamten Phase (0-120 Stunden) in Zyklus 1 getestet. Analyse und Darstellung erfolgten wie zuvor für die CR 0-24 Stunden beschrieben.</p> <p>Da die Analyse nach einer hierarchischen Testprozedur durchgeführt wurde, war eine Adjustierung aufgrund multiplen Testens nicht notwendig.</p> <p><u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Für jede Phase (akut, verzögert, gesamt) wurden Anzahl und Anteil (einschließlich 95 % KI) der Patienten je Behandlungsarm mit keinem Erbrechen, keinem Einsatz von Rescue-Medikation, keiner Übelkeit, keiner bedeutenden Übelkeit, vollständigem Schutz und vollständiger</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kontrolle zusammengefasst; ebenso wurden die Unterschiede der Ansprechraten (einschließlich 95 % KI) zusammengefasst.</p> <p>Ein Vergleich der Interventionen sollte für diese Endpunkte nur durchgeführt werden, wenn sich NEPA als gegenüber Palonosetron in Bezug auf die CR in der jeweiligen Phase als überlegen erwiesen haben. Die Analyse wurde dann mit Hilfe des CMH-Tests analog zur Analyse des primären und der sekundären Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Um weitere Informationen bezüglich des Wirksamkeitsprofils über die Unterteilung in akute, verzögerte und gesamte Phase zu erhalten, wurden Anzahl und Anteil (einschließlich 95 % KI) der Patienten mit CR sowie der Response-Raten der anderen sekundären Endpunkte deskriptiv für die Tagesintervalle (25-48, 49-72, 73-96 und 97-120 Stunden) und für die kumulativen Zeitintervalle (0-48, 0-72 und 0-96 Stunden). In den Fällen, in den sich eine Episode über mehr als zwei Zeitintervalle erstreckte, wurde sie in beiden gewertet. Zusätzlich wurden auch die Unterschiede der Ansprechraten zwischen beiden Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p><u>Weitere Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Alle weiteren Wirksamkeitsanalysen sind deskriptiv mit nominalen p-Werten zu verstehen.</p> <p>Zu den weiteren Wirksamkeitsanalysen gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Schweregrad der Übelkeit wurde für akute, verzögerte und gesamte Phase nach Behandlungsgruppe mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Weiterhin wurde der Schweregrad in Tagesintervallen und kumulativen Intervallen je Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für die verzögerte, die gesamte und die kumulativen Zeitintervalle wurde auch der maximale Schweregrad der Übelkeit während des Zeitintervalls analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde für jeden Zeitpunkt dargestellt. Ein Vergleich der Mittelwerte wurde mit Hilfe eines stratifizierten Wilcoxon-Rangsummen-Tests (Van-Elteren-Test) durchgeführt, jedoch nur für die akute, die verzögerte und die gesamte Phase. • Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur ersten emetischen Episode, Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation, Zeit bis zum Scheitern der Behandlung) wurde mit Lebenszeittafeln und Kaplan-Meier-Schätzern durchgeführt. Die Zeit, bei der 25 % bzw. 50 % der Patienten ein Ereignis hatten, wurde samt entsprechender 95 % KI ebenfalls bestimmt, sofern dies möglich war. Weiterhin wurde als explorative Analyse ein Log-Rang-Test durchgeführt, um die Ereigniszeitkurven der beiden Behandlungsgruppen, stratifiziert nach Altersklasse und Region. Es erfolgte auch eine Darstellung der Kaplan-Meier-Graphen. • Die Einnahme von Rescue-Medikation wurde differenziert nach Behandlungsgruppe in einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst. • Der Functional Living Index-Emesis (FLIE)-Fragebogen wurde angewendet um den Einfluss von Übelkeit und Erbrechen auf die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen. Ein Gesamt-FLIE-Score (ausgedrückt in FLIE-Punkten) >108 wurde als "Kein Einfluss auf den Alltag" (<i>no impact on daily life</i>, NIDL) gewertet. Ein FLIE-Domänen-Score (entweder bei Übelkeit oder Erbrechen; ausgedrückt in FLIE-Punkten) >54 wurde ebenfalls als NIDL gewertet. Eine Antwort auf eine Einzelfrage des FLIE wurde ebenfalls dann als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>NIDL gewertet, wenn der gemessene Abstand auf der 7-Punkte-Skala größer als 6, d. h. größer als 500/6 mm war, sofern "1" einem sehr großen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten entsprach (Fragen 3, 6, 11, 15 und 18). Bedeutete "1" wiederum keinen Einfluss auf die Lebensqualität, so wurde eine Einzelfrage dann als NIDL gewertet, wenn der gemessene Abstand auf der 7-Punkte-Skala kleiner als 2, d. h. kleiner als 100/6 mm war. Dargestellt wurden Anzahl und Anteil (einschließlich 95 % KI) der Patienten mit NIDL (nach Gesamtscore und aufgeteilt nach Domäne und Einzelfrage) je Behandlungsgruppe sowie der Unterschied der Raten zwischen den Behandlungsgruppen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe des CMH-Tests analysiert, jedoch nur für Patienten mit NIDL, den Gesamt-FLIE-Score und die Domänen-Scores (Übelkeit und Erbrechen). Dargestellt wurden OR mit 95 % KI und p-Wert. Übelkeit- und Erbrechen-Domäne sowie der Gesamtscore (ausgedrückt in FLIE-Punkten) wurde zudem deskriptiv zusammengefasst. Die Scores in den einzelnen Behandlungsgruppen wurden dann mittels eines stratifizierten Wilcoxon-Rangsummen-Tests (Van-Elteren-Test) mit Region und Altersklasse als Schichten verglichen. Da Fälle auftreten konnten, in denen ein Befragter ein oder mehrere Items fehlerhaft beantwortet haben könnte, da die Skalenanker bei den Fragen 3, 6, 11, 15 und 18 in umgekehrter Ausrichtung zu den übrigen Fragen vorlagen, konnte eine Antwort auf die entsprechenden Fragen dann als ungültig gewertet werden, wenn der Fragen-Score um ± 50 mm oder mehr vom mittleren Score der übrigen Items der gleichen Skala (mit Ausnahme der Fragen 3, 6, 11, 15 und 18) abwich. Entsprechend des FLIE-Scoring- and-Administration-Manuals, werden in solchen Fällen, die Frage-, Domänen- und Gesamt-Scores berechnet und berichtet "as is", d. h. unter Verwendung des Wertes, der vom Befragten angegeben wurde. Traten die Fehler häufiger auf als erwartet (d. h. ≥ 10 %) sollte eine Sensitivitätsanalyse zur Analyse des Einflusses dieser Fehler durchgeführt werden, bei der die ungültigen Items als fehlende Daten in die Analyse eingingen.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen in der Multizyklus-Extensionsphase</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit CR sowie mit keiner bedeutenden Übelkeit in akuter, verzögerter und gesamter Phase sollten für jeden Zyklus und differenziert nach Behandlungsarm in der gleichen Art und Weise zusammengefasst werden, wie bereits zuvor für kategorielle Endpunkte beschrieben wurde.</p> <p>Ebenso sollte der Anteil der Patienten in den zuvor beschriebenen Kategorien analog zum Vorgehen in Zyklus 1 beschrieben werden.</p> <p>Die Einnahme von Rescue-Medikation sollte differenziert nach Intervention in einer Häufigkeitstabelle zusammengefasst werden.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden nach MedDRA Version 14.0 kodiert, je Ereignis wurde eine bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>, PT) und eine Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) vergeben.</p> <p>UE im Behandlungszeitraum (<i>treatment emergent adverse events</i>) sollten für Zyklus 1 und die Multizyklus-Extensionsphase zusammengefasst werden. UE, die außerhalb des Behandlungszeitraums auftraten (<i>non-treatment emergent adverse events</i>), wurden lediglich gelistet. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zuordnung der UE zur Studienphase (Zyklus 1 oder Multizyklus-Extension) sollte anhand des Startdatums des UE erfolgen. UE, die während Zyklus 1 begannen und sich anschließend nicht verbesserten, wurden ausschließlich in Zyklus 1 und nicht in der Multizyklus-Extensionsphase berücksichtigt. In der Multizyklus-Extensionsphase sollten die UE ebenfalls je Zyklus zusammengefasst werden; die Zuordnung zu den Zyklen erfolgte nach dem Startdatum des UE und der ersten Behandlung innerhalb eines Zyklus.</p> <p>Je Behandlungsarm wurde die Anzahl der Patienten zusammengefasst, bei denen mindestens ein UE im Therapiezeitraum, ein arzneimittel-assoziiertes UE im Therapiezeitraum, ein schweres UE im Therapiezeitraum, ein schwerwiegendes UE im Therapiezeitraum, ein arzneimittel-assoziiertes, schwerwiegendes UE im Therapiezeitraum, ein UE im Therapiezeitraum, das zum Tod oder ein UE im Therapiezeitraum, das zum Therapieabbruch führte, auftrat.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Studie und die Gesamtzahl der Ereignisse wurden zudem zusammengefasst nach SOC und PT. Die Inzidenz von UE im Therapiezeitraum wurde dargestellt als Gesamtzahl, nach SOC und nach PT sowie zusätzlich nach Schweregrad und möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation. Um häufige UE im Therapiezeitraum zu identifizieren, wurde Anzahl und Anteil an Patienten mit UE im Therapiezeitraum nach SOC und PT zusammengefasst, die bei mindestens 2 % (mit möglichem Bezug zur Intervention) oder 5 % der Patienten (jegliche UE im Therapiezeitraum) in einem Therapiearm auftraten. Weiterhin sollten Anzahl und Anteil der Patienten mit UE, das zum Therapieabbruch führte, mit arzneimittel-assoziiertem UE, das zum Therapieabbruch führte und mit SUE differenziert nach Behandlungsarm im Gesamten und nach SOC und PT zusammengefasst werden.</p> <p>Die mögliche Beziehung des UE zur Studienmedikation sollte vom Prüfarzt in verblindeter Weise geprüft werden.</p> <p>Aufgrund der zusätzlich angewendeten Studienmedikationen wie z. B. Dexamethason, wurde der mögliche Zusammenhang zur Studienmedikation folgendermaßen klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation (Netupitant, Palonosetron, Aprepitant, Ondansetron) • UE mit möglichem Zusammenhang zu Dexamethason • Jeglicher möglicher Zusammenhang (d. h. entweder zur Studienmedikation oder zu Dexamethason). <p>Sofern bei einem Patienten mehr als ein UE des gleichen PT auftrat, wurde der Patient nur einmal innerhalb dieses PT gezählt. Es sollte hierbei jeweils das UE mit dem stärksten Zusammenhang oder der maximalen Intensität in die Zusammenfassung nach Zusammenhang bzw. Intensität aufgenommen werden. Je Zyklus wurden die UE entsprechend des Zeitpunkts, zu dem sie auftraten (Tag 1-7, Tag 1-14, nach Tag 14 und gesamter Zyklus), gruppiert.</p> <p>Für die Multizyklus-Extensionsphase wurden die Anzahl der UE je Zyklus und die mittlere Anzahl UE je Patient je Zyklus in einer Überblickstabelle und einer Zusammenfassungstabelle differenziert nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>Es wurden alle UE aufgeführt (einschließlich des Zyklus in dem das UE begann, definiert als der letzte Zyklus mit Studienmedikation vor Beginn des UE).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Um das Vertrauen in die Studienergebnisse zu erhöhen, wurde eine supportive Analyse in der PP-Population durchgeführt, in der alle Patienten mit fehlenden Daten als Non-Responder berücksichtigt wurden. Weiterhin wurden folgende Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Patienten mit fehlenden Daten wurden als Non-Responder berücksichtigt. Patienten, die keine Chemotherapie (und damit keinen emetogenen Stimulus) erhalten hatten wurden in konservativer Weise als Non-Responder berücksichtigt. • FAS-Population: Patienten mit fehlenden oder unvollständigen Tagebüchern, wurden als Non-Responder berücksichtigt. <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Es wurden Subgruppenanalysen von Wirksamkeitsendpunkten auf Grundlage der Stratifizierungsfaktoren Altersklasse und Region durchgeführt, jedoch mit rein explorativem Charakter. Entsprechend der Empfehlung der ICH E9 sollten die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen aufgrund ihres explorativen Charakters jedoch mit Vorsicht interpretiert werden und berücksichtigen, dass in manchen Schichten nur wenige Patienten eingeschlossen wurden.</p>																		
Resultate																				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm																		
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	Siehe Flussdiagramm																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Zyklus 1</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>NEPA</th> <th>Palonosetron</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Randomisierte Patienten</i></td> <td>726</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td><i>FAS</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eingeschlossen</td> <td>724</td> <td>725</td> </tr> <tr> <td>Ausgeschlossen</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Kein MEC-Regimen erhalten</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Population	NEPA	Palonosetron	<i>Randomisierte Patienten</i>	726	729	<i>FAS</i>			Eingeschlossen	724	725	Ausgeschlossen	2	4	Kein MEC-Regimen erhalten	2	4
Population	NEPA	Palonosetron																		
<i>Randomisierte Patienten</i>	726	729																		
<i>FAS</i>																				
Eingeschlossen	724	725																		
Ausgeschlossen	2	4																		
Kein MEC-Regimen erhalten	2	4																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Keine Studienmedikation erhalten	2	3
		<i>PP</i>		
		Eingeschlossen	676	684
		Ausgeschlossen	50	45
		Kein MEC-Regimen erhalten	2	4
		Keine Studienmedikation erhalten	2	3
		Wesentliche Protokollverletzung während der 0-120-Stunden-Phase	50	45
		<i>Sicherheit</i>		
		Eingeschlossen	725	725
		Ausgeschlossen		5
		Keine Studienmedikation erhalten		5
		<u>Multizyklus-Extension</u>		
		Population	NEPA	Palonosetron
		<i>FAS</i>		
		Eingeschlossen	635	651
		Ausgeschlossen	91	78
		Keine Teilnahme an Multizyklus	90	77
		Kein MEC-Regimen in Zyklus 2 erhalten	1	1
		Keine Studienmedikation in Zyklus 2 erhalten	1	1
		<i>Sicherheit</i>		
		Eingeschlossen	635	651
		Ausgeschlossen		169
		Keine Teilnahme an Multizyklus		167
		Keine Studienmedikation in Zyklus 2 erhalten		2
14	Aufnahme / Rekrutierung			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, der aufgenommen wurde: 21.04.2011 Letzter Patient, der die Studie beendete: 06.11.2012		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

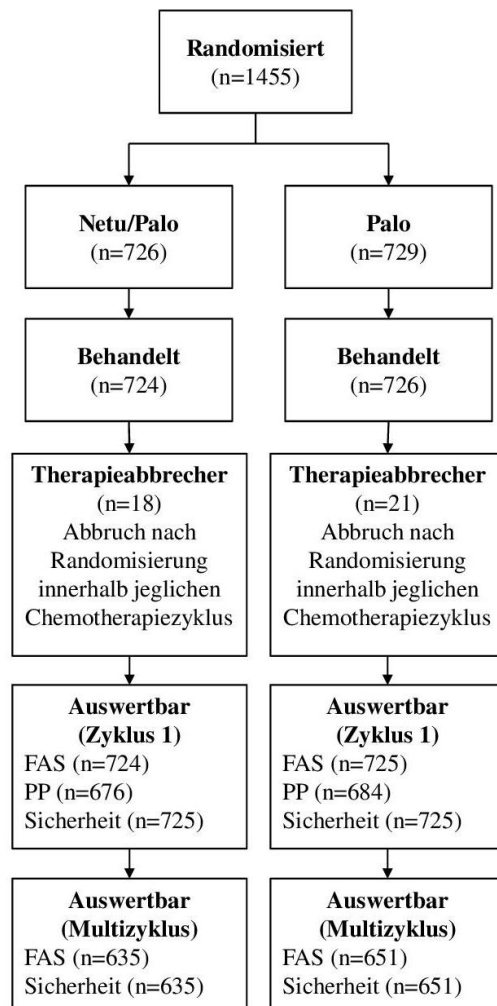


Abbildung 4-27 (Anhang): Patientenfluss in Studie NETU-08-18

Ein Patient in der Kontrollgruppe hatte Studienmedikation erhalten, durchlief jedoch keinen Chemotherapie-Zyklus und wurde somit nicht in der FAS ausgewertet.

Tabelle 4-175 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALO-99-03

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit der einmaligen intravenösen Anwendung von 0,25 mg Palonosetron und 0,75 mg Palonosetron gegenüber der intravenösen Anwendung von 32 mg Ondansetron zur Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie.</p> <p>Das sekundäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Palonosetron und seiner relativen Sicherheit im Vergleich zu Ondansetron. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung des Effekts der anti-emetischen Kontrolle durch Palonosetron bzw. Ondansetron auf die Lebensqualität der Patienten, die moderat emetogene Chemotherapie erhalten.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie handelte es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, balancierte Phase-III-Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design mit einem stratifizierten aktiven Komparator. Es war geplant 567 Patienten in die Studie aufzunehmen, aufgeteilt in 3 Gruppen mit jeweils 189 Patienten. Das Ziel der Studienplanung war es 180 Patienten je Behandlungsgruppe auswerten zu können.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf drei Therapiearme randomisiert und erhielten entweder 0,25 mg Palonosetron i. v., 0,75 mg Palonosetron i. v. oder 32 mg Ondansetron i. v., die Anwendung erfolgte jeweils unmittelbar vor Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie. Es erfolgte zudem eine Stratifizierung der Randomisierung anhand der Kriterien Geschlecht und vorherige Erfahrung mit Chemotherapie. Im 5. Amendment des Studienprotokolls wurde weiterhin festgelegt, dass auch die Verwendung von Kortikosteroiden als Stratifizierungskriterium verwendet werden sollte, jedoch war die Rekrutierung von Patienten vor Implementierung dieses Amendments abgeschlossen, so dass letztlich keine Stratifizierung nach Anwendung von Kortikosteroiden stattgefunden hatte.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment Nr. 1 vom 29. Februar 2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung eines zusätzlichen Ausschlusskriteriums Radiotherapie, da Radiotherapie ebenfalls emetogenes Potential besitzt. • Anzeichen oder Symptome, die im Zusammenhang mit unzureichender Wirksamkeit der Studienmedikation stehen, sollten nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet werden. Gleiches gilt für vorab geplante chirurgische Eingriffe. • In der Definition der ITT-Population wurde der Zusatz "... und bei denen mindestens eine Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten während des Intervalls von 0-120h (Tag 1-5) vorliegt" gestrichen. <p>Amendment Nr. 2 vom 04. August 2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen oder Symptome, die im Zusammenhang mit unzureichender Wirksamkeit der Studienmedikation, sollten nur dann nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet werden, wenn sie innerhalb der ersten 8 Tage der Behandlung auftreten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendement Nr. 3 vom 08. Dezember 2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereits geplante Hospitalisierungen (z. B. für weitere Chemotherapiezyklen) sollten nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet werden. <p>Amendement Nr. 4 vom 26. März 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der teilnehmenden Studienzentren wurde erhöht. <p>Amendement Nr. 5 vom 08. August 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung von Dexamethason i. v. wurde als zusätzliches Stratifizierungskriterium für die Randomisierung aufgenommen. • Der Endpunkt "Zeit bis zur ersten emetischen Episode oder bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation" wurde als zusätzlicher Endpunkt in die Studiauswertung aufgenommen. <p>Amendement Nr. 6 vom 13. Dezember 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der ITT-Population wurde spezifiziert. Patienten in der ITT-Population, die eine Behandlung erhielten, auf die sie nicht randomisiert worden waren, sollten entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung ausgewertet werden. <p>Weitere weniger relevante Änderungen sind in Appendix A des Studienberichts enthalten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich, 18 Jahre oder älter 2. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose einer Krebserkrankung 3. Chemotherapie-erfahren oder -naiv 4. Karnofsky-Index $\geq 50\%$ 5. Geplante Chemotherapiebehandlung mit mindestens einer Anwendung der folgenden Wirkstoffe an Tag 1 der Behandlung: Jegliche Anwendung von Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosamid, Irinotecan oder Mitoxantron; Methotrexat $>250\text{ mg/m}^2$; Cyclophosphamid $<1.500\text{ mg/m}^2$; Doxorubicin $<25\text{ mg/m}^2$; Cisplatin $\leq 50\text{ mg/m}^2$ (über 1-4 Stunden angewendet). Die Anwendung der Hauptchemotherapie (d. h. die entsprechend der Klassifizierung nach Hesketh et al. (The Oncologist 1999;4:191-196) am stärksten emetogenen Chemotherapie) an Tag 1 sollte 4 Stunden nicht überschreiten. 6. Unterschriebene Einverständniserklärung 7. Frauen in gebärfähigem Alter mussten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden und vor Beginn der Studie einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen. 8. Patienten mit bekannten hepatischen, renalen oder kardiovaskulären Störungen, bei denen eine Behandlung mit den oben aufgeführten Chemotherapien geplant war, konnten nach Entscheidung des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden. 9. Patienten, die bei vorherigen Chemotherapiebehandlungen höchstens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>milde Übelkeit verspürt hatten, konnten nach Entscheidung des Prüfarztes in die Studie aufgenommen werden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient war nicht in der Lage die Prozeduren des Studienablaufs zu verstehen bzw. sich ihnen entsprechend zu verhalten. 2. Der Patient hatte eine andere Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Eintritt in die Studie erhalten. 3. Der Patient hatte innerhalb der letzten 24 Stunden vor Beginn der Behandlung ein Arzneimittel mit potentiell anti-emetischer Wirkung erhalten, oder es war geplant ein solches Arzneimittel innerhalb des Zeitraums bis Tag 5 anzuwenden. Zu Arzneimitteln mit potentiell Wirkung gehörten insbesondere 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Metoclopramid, Phenothiazine (einschließlich Prochlorperazin, Thiethylperazin und Perphenazin), Scopolamin, Diphenhydramin, Chlorpheniraminmaleat, Trimethobenzamid, alle Benzodiazepine außer Temazepam oder Triazolam zur einmaligen Anwendung vorm Schlafengehen, Haloperidol, Droperidol, Tetrahydrocannabinol, Nabilon, jegliche Kortikosteroide einschließlich Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednison (außer topische oder inhalative Formulierungen) 4. Teilnahme an einer vorherigen Studie mit Palonosetron (RS-25259 von Syntex) 5. Anfallsleiden mit gleichzeitiger Notwendigkeit antikonvulsiver Arzneimittel, es sei denn der Patient war klinisch stabil und frei von Anfällen. 6. Der Patient hatte Erbrechen, Würgen oder Übelkeit der NCI Common Toxicity Criteria Grade 2 oder 3 innerhalb der letzten 24 Stunden vor Beginn der Chemotherapie erlebt. 7. Anhaltendes Erbrechen jeglicher organischer Ursache 8. Der Patient hatte in vorangegangenen Chemotherapie-Behandlungen moderate bis schwere Übelkeit oder Erbrechen erlebt. Nach Einschätzung des Prüfarztes konnte ein Patient, der höchsten milde Übelkeit erlebt hatte, weiterhin in die Studie eingeschlossen werden. 9. Geplante Chemotherapiebehandlung mit jeglicher Dosierung von Stickstoff-Lost-Verbindungen, Dacarbazin oder Streptozotocin, Lomustin >60 mg/m², Carmustin ≥250 mg/m² oder jeglichem anderen Wirkstoff mit Emetogenitätsgrad 5 entsprechend der Klassifizierung nach Hesketh et al. (The Oncologist 1999; 4:191-196) <i>oder</i> Geplante Chemotherapiebehandlung mit jeglichen Wirkstoff mit Emetogenitätsgrad 3 oder höher während der Tage 2-6 10. Bekannte Kontraindikation gegenüber 5-HT₃-Rezeptorantagonisten 11. Mit geplanter Radiotherapiebehandlung des oberen Abdomens oder des Kopfes während der Studientage 2-6
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen an der Studie 58 Zentren in 6 europäischen Ländern teil (Deutschland, Italien, Vereinigtes Königreich, Niederlande, Russland).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Die Patienten wurden auf einen von drei Behandlungsarmen randomisiert. <u>Gruppe 1</u> 0,25 mg Palonosetron; intravenöse Verabreichung an Tag 1 der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Chemotherapie</p> <p><u>Gruppe 2</u></p> <p>0,75 mg Palonosetron, intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie</p> <p><u>Gruppe 3</u></p> <p>32 mg Ondansetron, intravenöse Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie</p> <p>Die Studienmedikation wurde vor der Anwendung von einem nicht verblindeten Apotheker entsprechend der Randomisierung des Patienten vorbereitet und dem Studienarzt anschließend in einer Form übergeben, die die Verblindung des Studienarztes nicht gefährdete. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie. Palonosetron bzw. Salzlösung als Placebo wurde zunächst als 5 ml-Bolus über 30 s infundiert, gefolgt von einer Infusion mit Ondansetron bzw. Salzlösung als Placebo über einen Zeitraum von 15 min.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR; definiert als: kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation) in der akuten Phase (0-24 Stunden nach Beginn der moderat emetogenen Chemotherapie).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit CR je Tag in der verzögerten Phase (25-120 Stunden) • Anteil der Patienten mit CR in der gesamten Phase (0-120 Stunden) • Anteil der Patienten mit vollständigem Schutz (definiert als: kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation, keine bedeutende Übelkeit; in der Studie als <i>complete control</i> bezeichnet) • Anzahl emetischer Episoden • Anzahl Patienten mit Einsatz von Rescue-Medikation • Zeit bis zur ersten emetischen Episode • Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation • Zeit bis zum Scheitern der Behandlung (auf Grundlage der Zeit bis zur ersten emetischen Episode und der Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation, je nachdem was zuerst eintrat) • Intensität der Übelkeit (gemessen mit der Likert-Skala) • Gesamtzufriedenheit der Patienten mit der antiemetischen Therapie (gemessen mit VAS) • Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen) <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse • Todesfälle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b Weitere weniger relevante Änderungen finden sich im Studienbericht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die primäre Wirksamkeitshypothese der Studie war die Frage, ob zumindest eine der beiden Palonosetron-Dosierungen der Ondansetron-Dosierung bei einem maximalen δ der CR-Rate nach 24 Stunden von 15 % nicht unterlegen war. Ausgehend von einer Ansprechrate im vollständigen Ansprechen nach 24 Stunden von 70 % und bei einem Unterschied von ≤ 15 % zwischen den Palonosetron- und der Ondansetron-Gruppe wurde für einen einseitigen Äquivalenztest ($\alpha=0,0125$) eine Fallzahl von 180 auswertbaren Patienten je Gruppe benötigt, um eine 80 %ige Power für jeden Vergleich sicherzustellen (Gesamt-Power=90 %). Bei einer angenommenen Abbruchrate von 5 % mussten daher 189 Patienten je Behandlungsgruppe, d. h. 567 Patienten für die gesamte Studie eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimanalysen waren weder geplant, noch wurden welche durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Auf Grundlage des Pharmacy-Labeling-Systems wurde durch Blis-Tech, Fairfield, USA eine Randomisierungsliste vor Beginn der Studie erstellt. Für die Extension der Studie nach Russland wurde die Liste durch Kendle erstellt. Die Blockgröße betrug 3. Ausgehend von dieser Randomisierungsliste wurden versiegelte Kartons mit der Studienmedikation an den an der Studie beteiligten Apotheker oder eine von ihm beauftragte Person in den einzelnen Studienzentren verschickt. Die Randomisierung von Patienten, die sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, erfolgte mit Hilfe von TrialLine, einem interaktiven Voice-Response-System (IVRS), und anhand genau festgelegter Ablaufpläne. Vor Beginn der Studie wurde das IVRS durch die Kendle "Quality Control and Compliance"-Gruppe validiert. Die Validierung erfolgte auf Grundlage der Kendle SOP (<i>standard operating procedures</i>) 25-05-105-00 und 25-05-106-00. Prüfarzte wurden vom TrialLine-System vordefinierte Fragen gestellt und erhielten daraufhin einen Randomisierungscode für jeden Patienten. Es wurde zudem überprüft, ob in dem Zentrum, in dem der Patient behandelt wurde, ein entsprechendes Behandlungskit für die Behandlungsgruppe zur Verfügung stand, in die er randomisiert wurde. War kein entsprechendes Behandlungskit verfügbar, wurde das folgende Verfahren angewendet: wenn beide alternativen Behandlungskits zur Verfügung standen, wurde ein Zufallsgenerator eingesetzt, um eines der beiden Kits auszuwählen. Wenn nur ein alternatives Kit zur Verfügung stand, wurde dieses ausgewählt. Ein nicht verblindeter, an der Studie beteiligter Apotheker oder eine von ihm ermächtigte Person, wählte daraufhin ausgehend vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierungscode eine passende Packung mit Studienmedikation, bereitete sie in unverblindeter Form für die Anwendung vor, übergab sie dann aber an den Prüfarzt in einer Form, die die Verblindung weiterhin sicherstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es erfolgte eine Blockrandomisierung, die Blockgröße betrug 3. Die Randomisierung wurde nach Geschlecht (männlich, weiblich), bisheriger Chemotherapieerfahrung (therapie-naiv, therapie-erfahren) und der Verwendung von Dexamethason i. v. (im Falle einer Knappheit von Dexamethason i. v. konnten auch Dexamethason oral oder Methylprednisolon i. v. eingesetzt werden) stratifiziert. Es ergaben sich demnach insgesamt 8 Stratifizierungsschichten. Zu beachten ist, dass das Stratifizierungskriterium "Dexamethason-Verwendung" mit dem 5. Amendment in das Studienprotokoll der Studie aufgenommen wurde, jedoch zum Zeitpunkt der Implementierung der Änderungen die Rekrutierung bereits abgeschlossen war. Effektiv wurden die Patienten daher nur auf 4 Stratifizierungsschichten randomisiert.</p> <p>Es wurde ein dynamisch-adaptives Stratifizierungsmodell zur Randomisierung verwendet, das die 3 Behandlungsgruppen entsprechend der Stratifizierungskriterien Geschlecht und bisherige Chemotherapieerfahrung ausbalancierte. Die Ausbalancierung erfolgte über die gesamte Studie und nicht für jedes Studienzentrum. Bei jedem neuen Patienten wurde diejenige Behandlungsgruppe bestimmt, bei der die Aufnahme des Patienten zu einer Minimierung der Imbalance zwischen den Behandlungsgruppen führte. Die Imbalance wurde bestimmt, indem der Patient der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeordnet wurde und anschließend die Differenzen der resultierenden Maximal- und Minimalzahlen der Patienten für jedes der beiden oben genannten Kriterien in jeder Behandlungsgruppe summiert wurde. Wurde durch die Zuordnung des Patienten in zwei oder in alle drei Behandlungsgruppen eine minimale Imbalance zwischen den Behandlungsgruppen erreicht, wurde ein Zufallsgenerator, um eine der Behandlungsgruppen mit minimaler Imbalance auszuwählen. Zu Beginn der Studie wurde der Randomisierungscode jedoch in abweichender Form bestimmt. In der ersten Methodik zur Randomisierung wurde ein Patient auf Grundlage der Anzahl der bereits randomisierten Patienten auf den optimalen Behandlungsarm randomisiert. Die Änderung wurde am 16. Oktober 2000 durchgeführt.</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>Ausgehend von dieser Randomisierungsliste wurden versiegelte Kartons mit der Studienmedikation an den an der Studie beteiligten Apotheker oder eine von ihm beauftragte Person in den einzelnen Studienzentren verschickt. Die Randomisierung von Patienten, die sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, erfolgte mit Hilfe von TriaLine, einem interaktiven Voice-Response-System (IVRS), und anhand genau festgelegter Ablaufpläne. Vor Beginn der Studie wurde das IVRS durch die Kendle "Quality Control and Compliance"-Gruppe validiert. Die Validierung erfolgte auf Grundlage der Kendle SOP (<i>standard operating procedures</i>) 25-05-105-00 und 25-05-106-00. Prüfarzte wurden vom TriaLine-System vordefinierte Fragen gestellt und erhielten daraufhin einen Randomisierungscode für jeden Patienten.</p> <p>Ein nicht verblindeter, an der Studie beteiligter Apotheker oder eine von ihm ermächtigte Person wählte daraufhin ausgehend vom Randomisierungscode eine passende Packung mit Studienmedikation, bereitete sie in unverblindeter Form für die Anwendung vor, übergab sie dann aber an den Prüfarzt in einer Form, die die Verblindung weiterhin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sicherstellte.
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?	Auf Grundlage des Pharmacy-Labeling-Systems wurde durch Blis-Tech, Fairfield, USA eine Randomisierungsliste vor Beginn der Studie erstellt. Für die Extension der Studie nach Russland wurde die Liste durch Kendle erstellt. Für die Aufteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen wurde ein IVRS eingesetzt (siehe 9).
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+b) Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde. c) Nicht im Studienbericht aufgeführt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diejenigen, die die Behandlung durchführten, auch die Zielgrößen beurteilten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nach Auswahl eines entsprechenden Behandlungskits auf Basis des Randomisierungscodes des Patienten, bereitete der an der Studie beteiligte Apotheker oder eine von ihm ermächtigte Person die Spritze und die Flasche/den Beutel für die Infusion vor und beschriftete sie mit abziehbaren Etiketten. Die vorgefüllten Spritzen und Flaschen/Beutel sollten dem Prüfarzt in verblindeter Weise zur Verfügung gestellt werden. Zu keinem Zeitpunkt sollte der Apotheker oder die von ihm ermächtigte Person die Identität der Studienmedikation preisgeben. Da das Volumen der beiden Studienmedikamente unterschiedlich war, wurde eine Doppel-Dummy-Technik eingesetzt, um die Verblindung sicherstellen zu können. Um sicherzustellen, dass alle Patienten das gleiche Infusionsvolumen erhalten, wurden zwei Infusionen durchgeführt. Eine Infusion enthielt jeweils das aktive Studienmedikament, während die andere Infusion inaktive Salzlösung enthielt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Studienpopulationen</u> <i>Intention to treat</i> (ITT)-Population: Alle randomisierten Patienten, die die Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten. Patienten, die nicht die Studienmedikation erhielten, auf die sie randomisiert wurden, wurden in ihrer ursprünglich randomisierten Gruppe ausgewertet. Die ITT-Population wurde für alle primären Analysen der Wirksamkeit verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Per protocol</i> (PP)-Population: Alle Patienten, die den ersten Studientag abgeschlossen hatten und die nicht vom Studienprotokoll abwichen. Patienten, die nicht die Studienmedikation erhielten, auf die sie randomisiert wurden, wurden aus der Auswertung der PP-Population ausgeschlossen. Über den Ausschluss aus der PP-Population aufgrund Verletzungen des Studienprotokolls wurde nach der Datenbereinigung in einem verblindeten Review-Meeting entschieden. Die PP-Population wurde zur Analyse des primären Endpunkts, der demographischen Daten und der wichtigsten Basiswert-Charakteristika angewendet (Karnofsky-Index).</p> <p>Sicherheitspopulation: Alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten hatten, und bei denen mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag. "Erhalt der Studienmedikation" war hierbei definiert als die Anwendung jeglichen Teils der Studienmedikation, d. h. auch die Anwendung nur des intravenösen Bolus war ausreichend. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation ausgewertet. Die Sicherheitspopulation wurde zur Auswertung von Sicherheitsparametern, demographischen Angaben und den wichtigsten Basiswert-Charakteristika (Karnofsky-Index) verwendet.</p> <p><u>Statistische Auswertung der Endpunkte</u> Zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit zumindest einer der beiden Palonosetron-Dosierungen im Vergleich zu Ondansetron, wurde das zweiseitige 97,5 % KI des Unterschieds (Palonosetron minus Ondansetron) des Anteils der Patienten, die vollständiges Ansprechen während der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie erreichten berechnet und mit dem zuvor festgesetzten Grenzwert von -15 % verglichen. Weiterhin wurden mit Hilfe des Fisher's Exact-Tests die CR-Raten jedes Palonosetron-Arms mit der Rate im Ondansetron-Arm verglichen. Der Vergleich des Anteils der Patienten mit vollständigem Schutz bzw. ohne Rescue-Medikation erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die Anzahl emetischer Episoden, die Intensität der Übelkeit, die Gesamtzufriedenheit der Patienten und die Bestimmung der Lebensqualität wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis- oder Wilcoxon-Tests verglichen. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Erbrechen, die Zeit bis zum ersten Einsatz von Rescue-Medikation und die Zeit bis zum Scheitern der Behandlung wurden anhand der Kaplan-Meier-Schätzer und des Log-Rang-Tests durchgeführt. Die Analyse des primären Endpunkts wurde mit der Intention-to-treat (ITT)-Population durchgeführt (alle randomisierten Patienten, die Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten) und der Per-protocol (PP)-Population (alle Patienten, die den ersten Studientag abschlossen und bei denen die Behandlung nicht vom Studienprotokoll abwich) durchgeführt. Die Ergebnisse der ITT-Analyse sind konfirmatorisch zu verstehen, während die die Ergebnisse der PP-Analyse lediglich deskriptiv sind. Für die Analyse der sekundären Endpunkte wurde jeweils die ITT-Population herangezogen, die Ergebnisse dieser Analysen sind deskriptiv zu verstehen. Die Analyse des Anteils der Patienten mit vollständigem Ansprechen zu weiteren Zeitpunkten wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		mit Hilfe der gleichen statistischen Methoden durchgeführt wie die Analyse des primären Endpunkts. Zudem wurde auch die Äquivalenz der beiden Palonosetron-Dosen in Bezug auf das vollständige Ansprechen bestimmt ($\alpha=0,05$). Sämtliche Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv analysiert.																				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um mögliche Unterschiede der Ansprechraten in Bezug auf Geschlecht und Chemotherapie-Vorgeschichte zu identifizieren.																				
Resultate																						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm																				
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	Siehe Flussdiagramm																				
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Palonosetron 0,25 mg</th> <th>Palonosetron 0,75 mg</th> <th>Ondansetron 32 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Randomisierte Patienten</i></td> <td>189</td> <td>189</td> <td>185</td> </tr> <tr> <td><i>ITT</i> Eingeschlossen</td> <td>189</td> <td>189</td> <td>185</td> </tr> <tr> <td><i>PP</i> Eingeschlossen</td> <td>172</td> <td>174</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td><i>Sicherheit</i> Eingeschlossen</td> <td>187</td> <td>188</td> <td>187</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Unterschiede zwischen der ITT- und der Sicherheitspopulation ergeben sich dadurch, dass insgesamt 5 Patienten eine andere Studienmedikation erhalten halten, als diejenige, auf die sie randomisiert waren. Zudem ein Patient in der 0,75 mg Palonosetron-Gruppe nicht in die</p>	Population	Palonosetron 0,25 mg	Palonosetron 0,75 mg	Ondansetron 32 mg	<i>Randomisierte Patienten</i>	189	189	185	<i>ITT</i> Eingeschlossen	189	189	185	<i>PP</i> Eingeschlossen	172	174	171	<i>Sicherheit</i> Eingeschlossen	187	188	187
Population	Palonosetron 0,25 mg	Palonosetron 0,75 mg	Ondansetron 32 mg																			
<i>Randomisierte Patienten</i>	189	189	185																			
<i>ITT</i> Eingeschlossen	189	189	185																			
<i>PP</i> Eingeschlossen	172	174	171																			
<i>Sicherheit</i> Eingeschlossen	187	188	187																			

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitspopulation eingeschlossen, da für diesen Patienten keine Sicherheitsdaten erhoben wurden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, der aufgenommen wurde: 01.08.2000 Letzter Patient, der die Studie beendete: 02.10.2001
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

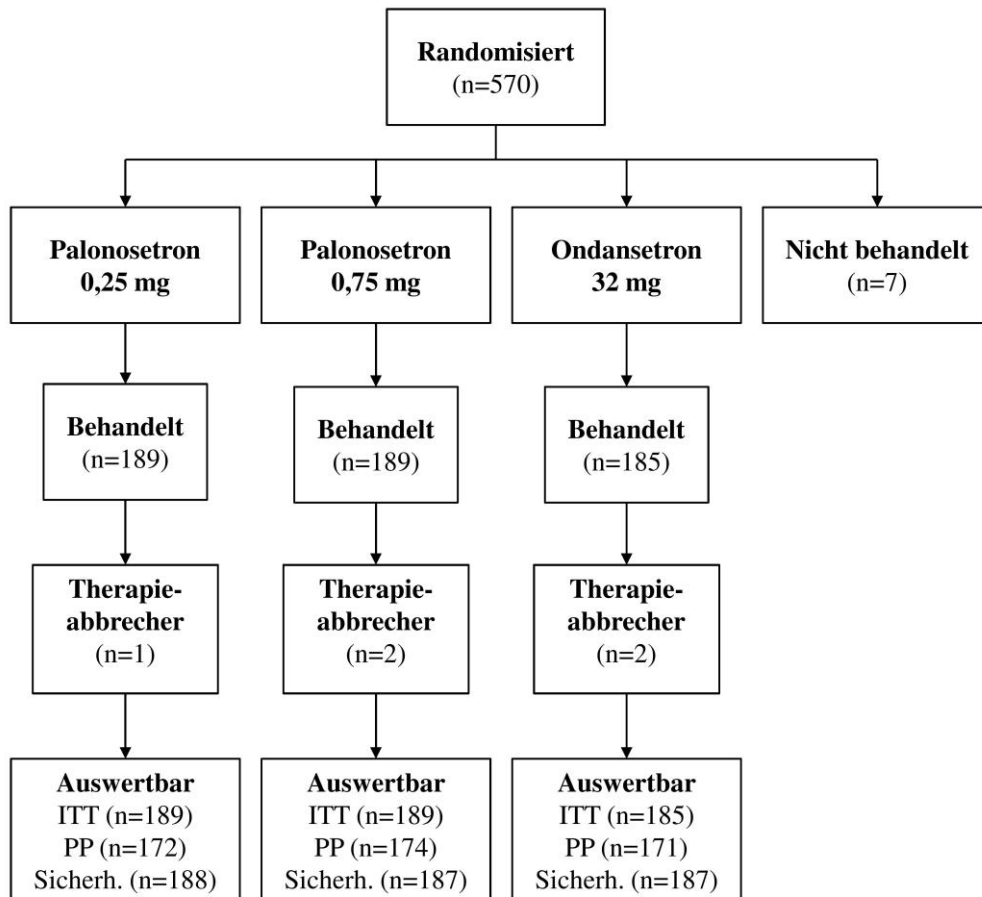


Abbildung 4-28 (Anhang): Patientenfluss in Studie PALO-99-03

Tabelle 4-176 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kaushal et al. 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war der Vergleich der antiemetischen Wirksamkeit von Palonosetron + Dexamethason mit Ondansetron + Dexamethason.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische, offene, randomisierte Studie im Crossover-Design. Es wurden 30 Erwachsene Patienten im Alter von 25-60 Jahren untersucht, die am Department of Radiotherapy des Post Graduate Institute of Medical Sciences in Rohtak, Indien mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt wurden. Die Patienten wurden im ersten Chemotherapiezyklus im Verhältnis 1:1 auf beide Therapiearme randomisiert, für den zweiten Chemotherapiezyklus erfolgte ein Crossover auf den jeweils anderen Therapiearm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Bekannte Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Patienten 2. Geplante Behandlung mit moderat emetogener Chemotherapie 3. Histologisch bestätigtes Kopf-Hals-Karzinom 4. Unterschriebene Einverständniserklärung <p><u>Bekannte Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei denen trotz antiemetischer Therapie innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Chemotherapie oder aus anderen Gründen, wie z. B. aufgrund von Darmverschluss, Urämie oder erhöhtem Intrakranial-Druck Übelkeit und Erbrechen auftraten. 2. Patienten mit mehreren Komorbiditäten mit, wie z. B. akutes Magengeschwür oder schwerer Diabetes mellitus (Ausnahme: bösartige Neubildungen) 3. Patienten mit begleitender Kortikosteroidtherapie 4. Patienten mit stark abnormen Leberfunktionstests, es sei denn, die Abweichungen waren auf eine Leber-Metastase zurückzuführen 5. Schwangere Patientinnen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Department of Radiotherapy des Post Graduate Institute of Medical Sciences in Rohtak, Indien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Die Patienten wurden im ersten Chemotherapiezyklus auf einen von zwei Behandlung Armen randomisiert. Für den zweiten Chemotherapiezyklus fand ein Crossover auf den jeweils anderen Arm statt. <u>Gruppe 1</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	0,25 mg Palonosetron zusammen mit 16 mg Dexamethason; intravenöse Verabreichung eine halbe Stunde vor Beginn der Chemotherapie <u>Gruppe 2</u> 16 mg Ondansetron zusammen mit 16 mg Dexamethason; intravenöse Verabreichung eine halbe Stunde vor Beginn der Chemotherapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erbrechen in akuter (Tag 1), verzögerter (Tag 2-5) und gesamter Phase, unterteilt in Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne emetische Episode (<i>complete response</i>) ○ mit 1-2 emetischen Episoden (<i>major response</i>) ○ mit 3-5 emetischen Episoden (<i>minor response</i>) ○ mit >5 emetischen Episoden (<i>failure</i>) • Anteil der Patienten mit Übelkeit in akuter (Tag 1), verzögerter (Tag 2-5) und gesamter Phase, unterteilt in Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ ohne Übelkeit (0) ○ mit milder Übelkeit (+) ○ mit moderater Übelkeit (++) ○ mit schwerer Übelkeit (+++) <p>Die Erhebung der Übelkeit erfolgte auf einer deskriptiven Ordinalskala mit vier Unterteilungen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung ist nicht beschrieben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es werden keine Zwischenanalysen oder Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch beschrieben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde anhand einer Liste mit zufälligen Zahlen vorgenommen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Angaben in der vorliegenden Publikation deuten nicht daraufhin, dass eine Blockrandomisierung oder eine Stratifizierung vorgenommen wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der	Siehe 8a, weitere Maßnahmen sind nicht beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Siehe 8a, weitere Maßnahmen sind nicht beschrieben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, es handelte sich um eine offene Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Anteile der Patienten in der entsprechenden Ansprechgruppe sind deskriptiv dargestellt. Der Methodenteil der Publikation beschreibt zudem, dass Unterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests analysiert wurden, die Ergebnisse dieses Tests werden jedoch nicht im Detail dargestellt. Vielmehr werden nur allgemeine Aussagen getroffen, ob die Ergebnisse der Gruppen sich "statistisch signifikant unterscheiden" oder sich "statistisch nicht signifikant unterscheiden".
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Weitere Analysen sind nicht beschrieben.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	Siehe Flussdiagramm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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	Siehe Flussdiagramm
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es ist nicht beschrieben, ob Patienten die Studie vorzeitig abbrachen. Aus der Anzahl der ausgewerteten Patienten wird jedoch geschlossen, dass alle Patienten beide Chemotherapiezyklen durchliefen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Publikation macht keine Angaben dazu, in welchem Zeitraum die Studie stattgefunden hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

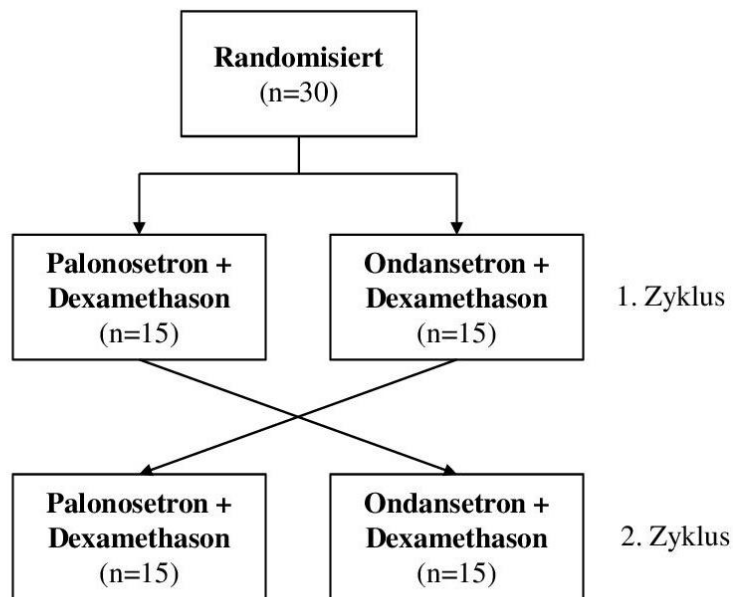


Abbildung 4-29 (Anhang): Patientenfluss in Studie Kaushal 2010

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-177 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NETU-08-18

Studie: NETU-08-18

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht samt Appendices [26]	A
Registereintrag EU-CTR [24]	B
Registereintrag Clinicaltrials.gov [23]	C
Aapro et al. 2014 [25]	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Studientitel und Beschreibung im Studienbericht handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. (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:

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten und es liegen auch keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Folglich ist höchstens von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Vollständiges Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kein Erbrechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kein Einsatz von Rescue-Medikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine bedeutende Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die

Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Vollständiger Schutz**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Vollständige Kontrolle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schweregrad der Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten emetischen Episode**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Einnahme von Rescue-Medikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die

Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zum Scheitern der Behandlung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Lebensqualität (gemessen mit dem FLIE-Fragebogen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete FAS-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

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

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen

zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete Sicherheits-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

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

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

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

Die ausgewertete Sicherheits-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete Sicherheits-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein RTSM-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Die Verblindung der Studie wurde weiterhin durch die Bereitstellung von Placebo-Arzneimitteln erreicht, die in ihrer Erscheinung identisch zu den Studienarzneimitteln und den zusätzlichen Arzneimitteln waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewertete Sicherheits-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-178 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALO-99-03

Studie: PALO-99-03

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht samt Appendices [28] ¹⁾	A
Gralla et al. 2003 [29]	B
Aapro et al. 2005 [30]	C

¹⁾ Der Studienbericht samt Appendices ist in Modul 5 im Abschnitt für Studienberichte hinterlegt

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:

Laut der Beschreibung der Studie in den verfügbaren Quellen handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. (A, B, C)

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:

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

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:

Ondansetron wurde in der Studie PALO-99-03 in einer intravenösen Dosierung von 32 mg unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie eingesetzt. Behandlungsmodus und Dosierung entsprechen hierbei nicht mehr dem derzeitigen Zulassungsstatus, da die Dosierung von Ondansetron 2012 aufgrund von Sicherheitsbedenken eingeschränkt wurde. Zuvor waren die in PALO-99-03 angewendete Dosierung und der Behandlungsmodus jedoch durch die Zulassung abgedeckt. Aufgrund der von der Zulassung abweichenden Dosierung ist jedoch höchstens mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten. Zwar liegen sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten, jedoch wird deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse als gering bewertet. Zudem wäre höchstens mit einer Verzerrung zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen. Auf Studienebene ist folglich von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt³⁵

Endpunkt: Vollständiges Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der

³⁵ Das Verzerrungspotential wurde nur für die patientenrelevanten Endpunkte bewertet, die auch im indirekten Vergleich berücksichtigt werden konnten.

ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kein Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Kein Einsatz von Rescue-Medikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren

Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine bedeutende Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Vollständiger Schutz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete ITT-Population weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

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

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

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

Die ausgewertete Sicherheitspopulation weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfärzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die ausgewertete Sicherheitspopulation weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die ausgewertete Sicherheitspopulation weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

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

Ein IVRS-System wurde verwendet um Patienten in verblindeter Weise auf die Behandlungsgruppen zu randomisieren und die versiegelte Studienmedikation auf die Studienzentren zu verteilen. Zwar waren die Apotheker, die die Studienmedikation vorbereiteten, nicht verblindet, die Studienmedikation wurde jedoch in einer Weise an die Prüfarzte weitergegeben, dass deren Verblindung aufrechterhalten wurde.

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

Die ausgewertete Sicherheitspopulation weicht geringfügig von der im Dossier vorgegebenen Definition der ITT-Population ab, und zwar insofern, dass nur Patienten ausgewertet wurden, die die

Chemotherapie begonnen und zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Abweichung von der randomisierten Population liegt jedoch in allen Fällen nicht über dem Nichtberücksichtigungsanteil von 5 %.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential ist für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-179 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kaushal 2010

Studie: Kaushal et al. 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kaushal et al. 2010 [31]	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Laut Beschreibung der Studie in der Publikation handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. (A)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist nur sehr kurz beschrieben:
 "Die Randomisierung wurde anhand einer Liste mit zufälligen Zahlen vorgenommen."
 Aus der Aussage kann nicht mit absoluter Sicherheit abgeleitet werden, ob die
 Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde.

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:

Maßnahmen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung während der Randomisierung sind in der

Publikation nicht explizit beschrieben.

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:

Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.

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:

Ondansetron wurde in der Studie von Kaushal et al. 2010 in einer intravenösen Dosierung von 16 mg intravenös unmittelbar vor Beginn der Chemotherapie eingesetzt. Gemäß der deutschen Zulassung von Ondansetron ist die einmalige Anwendung von 16 mg vor der Chemotherapie jedoch nur bei Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie empfohlen. Eine Anwendung von 16 mg verteilt auf eine Infusion vor Beginn der Chemotherapie und eine weitere 4 Stunden später, wäre wiederum auch bei Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie erlaubt.

Aufgrund des von der Zulassung abweichenden Behandlungsmodus ist jedoch höchstens mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Erzeugung und Verdeckung der Randomisierungsequenz sind nicht bzw. nur unzureichend beschrieben und lassen damit eine eindeutige Einschätzung zum Verzerrungspotential nicht zu. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sind nicht zu beobachten. Zwar liegen sonstige endpunktübergreifende Aspekte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten, jedoch wird deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse als gering bewertet. Zudem wäre höchstens mit einer Verzerrung zu Gunsten von Ondansetron zu rechnen. Insgesamt ist aufgrund des offenen Studiendesigns und der Unklarheiten in Bezug auf die adäquate Randomisierung von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Kein Erbrechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Aufgrund des starken psychologischen Einflusses auf das Auftreten von Erbrechen (vgl. Modul 3), ist eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit "hoch" angenommen.

Endpunkt: Keine bedeutende Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Der Endpunkt ist von grundsätzlich subjektiver Natur, so dass eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen ist. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit "hoch" angenommen.

Endpunkt: Keine Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelte sich um eine offene Studie. Keine der beteiligten Personen war verblindet.

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:

Es handelt sich um eine offene Studie, eine Verblindung der Endpunkterheber war folglich nicht gegeben. Der Endpunkt ist von grundsätzlich subjektiver Natur, so dass eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung nicht auszuschließen ist.
Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird daher mit "hoch" angenommen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

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

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

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert 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:
