

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Netupitant/Palonosetron (Akynzeo<sup>®</sup>)*

**RIEMSER Pharma GmbH**

## **Modul 4 B**

*Prävention von akuter und verzögert auftretender Übelkeit  
und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie auf  
Cisplatin-Basis aufgrund einer Krebserkrankung*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik .....	16
4.2.1 Fragestellung .....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	43
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT .....	55
4.3.1.3.1.1 Vollständiges Ansprechen – RCT .....	56
4.3.1.3.1.2 Kein Erbrechen – RCT .....	64
4.3.1.3.1.3 Kein Einsatz von Rescue-Medikation – RCT.....	69
4.3.1.3.1.4 Keine bedeutende Übelkeit – RCT .....	74
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	80

4.3.1.3.1.6	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT .....	91
4.3.1.3.1.7	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT .....	97
4.3.1.3.1.8	Todesfälle – RCT .....	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	105
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	105
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	108
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	108
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	109
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	112
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	112
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	112
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	113
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	114
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	114
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	115
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	116
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	116
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	116
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	117
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	117
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	118
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	118
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	119
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	123
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	124
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	124
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	125
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien .....	126
4.7	Referenzliste .....	126
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>129</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .....</b>		<b>133</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>136</b>

<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>138</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>144</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>157</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen .. 21	
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis von Nutzen und Zusatznutzen . 22	
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte in NETU-10-29 .....	30
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-13: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen" .....	57
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-15: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-16: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe).....	62
Tabelle 4-17: Operationalisierung von "Kein Erbrechen" .....	64
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Erbrechen" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-20: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation".....	69
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70

Tabelle 4-23: Operationalisierung von "Keine bedeutende Übelkeit" .....	74
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Keine bedeutende Übelkeit" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-25: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-26: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe) .....	78
Tabelle 4-27: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse" .....	81
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-29: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-30: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe).....	87
Tabelle 4-31: Unerwünschte Ereignisse, die über die gesamte Studiendauer bei $\geq 5\%$ der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aufgeteilt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung .....	88
Tabelle 4-32: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" .....	91
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-34: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-35: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe) .....	95
Tabelle 4-36: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" .....	97
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-39: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe).....	100
Tabelle 4-40: Operationalisierung von "Todesfälle" .....	102
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-42: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-43: Endpunkt "Todesfälle" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse .....	104
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	109

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	110
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	110
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	111
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	111
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	113
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	114
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	116
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie.....	121
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien .....	126
Tabelle 4-56 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE .....	130
Tabelle 4-57 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	131
Tabelle 4-58 (Anhang): Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“ .....	132
Tabelle 4-59 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov .....	133
Tabelle 4-60 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	133
Tabelle 4-61 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP .....	134
Tabelle 4-62 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund .....	134
Tabelle 4-63 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) .....	136
Tabelle 4-64 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern) .....	139
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NETU-10-29.....	145
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NETU-10-29 .....	158

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Abbildung 4-2 (Anhang): Patientenfluss in Studie NETU-10-29 .....	156

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
(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)
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
eCRF	Electronic case report form
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
HEC	Hoch emetogene Chemotherapie
i.v.	intravenös
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interaktives Voice-Response-System (interactive voice response system)
KI	Konfidenzintervall
MEC	Moderat emetogene Chemotherapie
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
NEPA	Netupitant/Palonosetron
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
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 hoch 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 NK1-Rezeptorantagonisten Aprepitant, dem 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten Palonosetron und Dexamethason.

Zu beachten ist hierbei, dass aktuelle Leitlinien unabhängig vom gewählten 5-HT<sub>3</sub>- oder NK1-Rezeptorantagonisten die Anwendung von Dexamethason empfehlen, sodass davon auszugehen ist, dass eine leitliniengerechte Anwendung von NEPA ebenfalls eine Kombination mit Dexamethason einschließt.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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 Aprepitant, 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 Volltextpublikation<sup>1</sup> zu der Studie vorlag oder die Publikation in einer anderen Sprache als deutsch oder englisch verfasst war.

##### Datenquellen

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in Anwendungsgebiet B anhand der HEC-Subgruppe der Phase-III-Studie NETU-10-29 bestimmt.

Bei NETU-10-29 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt-verblindete, nicht balancierte (3:1) und stratifizierte Studie im

---

<sup>1</sup> Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister.

Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design. Stratifizierungskriterien waren die Emetogenität der Chemotherapie (MEC, HEC) und das Geschlecht (männlich, weiblich).

Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit sowie die Beschreibung der Wirksamkeit der einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zusammen mit Dexamethason im Vergleich zu einem antiemetischen Regimen mit Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit wiederholten Zyklen hoch oder moderat emetogener Chemotherapie.

### **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.

Bei der einzigen in die Nutzenbewertung von NEPA eingeschlossenen Studie NETU-10-29 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.

Dargestellt werden die Ergebnisse der präspezifizierten Subgruppe der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie zu den in Abschnitt 4.2.5.2 genannten patientenrelevanten Endpunkten. Als Datengrundlage dienen insbesondere der Studienbericht samt Appendices sowie weitere Analysen, die post-hoc für das vorliegende Nutzendossier durchgeführt wurden.

Auf zusätzliche Subgruppenanalysen zur Abschätzung möglicher Effektmodifikatoren wurde verzichtet, da aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den Subgruppen die Ergebnisse dieser Analysen nicht sinnvoll interpretierbar wären.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der präspezifizierten HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29. Aufgrund der Zulassung von NEPA, die sich über die Gesamtphase der CINV erstreckt, wird die Zusammenfassung zudem auf die Ergebnisse dieser Phase beschränkt, d.h. die Ergebnisse der akuten und der verzögerten Phase werden nicht dargestellt. Angaben in eckigen Klammern beschreiben jeweils das 95 % KI zum entsprechenden Effektschätzer.

Gegenüber der Kombination aus Aprepitant und Palonosetron führt NEPA zu einer deutlichen Verminderung des Erbrechens erkennbar an der Verbesserung der Ansprechraten des Endpunkts "Kein Erbrechen" (ARD: 24,9% [6,3%; 44,9%],  $p=0,0084$ ) und des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" (ARD: 26,1% [6,6%; 46,0%],  $p=0,0082$ ). Ebenso war auch der Anteil der Patienten, die keine Rescue-Medikation benötigten, und der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit im NEPA-Arm numerisch höher als im Aprepitant+Palonosetron-Arm (ARD: 12,3% [-2,8%; 31,9%] bzw. ARD: 9,4% [-7,3%; 29,8%]). Im Gegensatz zum Erbrechen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in diesen beiden Endpunkten jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,1285$  bzw.  $p=0,3080$ ).

NEPA wurde in NETU-10-29 von der HEC-Subgruppe ähnlich gut vertragen wie die freie Kombination aus Aprepitant und Palonosetron. Zwar wurde bei 62,7% der Patienten im NEPA-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, und damit bei 10,7% [-10,6%; 31,7%] mehr als im Aprepitant+Palonosetron-Arm, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,3506$ ).

Wurden zudem nur solche UE in die Auswertung miteinbezogen, bei denen die Prüferärzte von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation ausgingen, so ist die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD: -1,3% [-18,7%, 8,5%]). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ( $p=0,8359$ ).

Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität traten im ersten Zyklus der Chemotherapie nur bei wenigen Patienten auf. Der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug -13,3% [-32,8%; 0,4%] und war statistisch nicht signifikant ( $p=0,0667$ ).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD: -5,3% [-22,4%; 3,4%] bzw. -1,9% [-7,6%; 1,3%]).

In der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 traten im ersten Chemotherapiezyklus keine Todesfälle auf.

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die präspezifizierte HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29.

### ***Morbidität***

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant, 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 HEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung des schwerwiegenden Symptoms Erbrechen (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" und "Kein Erbrechen") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine bedeutende Übelkeit" zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Diese Beobachtung stützt jedoch weiter die Annahme, dass der Einsatz von NEPA zu einer bisher nicht beobachteten Vermeidung schwerwiegender Symptome der Erkrankung führt.

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

### ***Lebensqualität***

In NETU-10-29 wurden keine Daten zur Lebensqualität der Patienten erhoben. Es stehen demnach keine Daten zur Beurteilung der Lebensqualität in Anwendungsgebiet B zur Verfügung.

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

### ***Nebenwirkungen***

NEPA erweist sich als vergleichbar gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen für die Nebenwirkungen ausgewerteten Endpunkten. Es lassen sich keine relevanten Unterschiede der Inzidenzraten von UE, SUE oder Therapieabbrüchen wegen UE zwischen den Therapiearmen feststellen.

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 HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 traten im ersten Chemotherapiezyklus keine Todesfälle 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-10-29 eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Eingeschränkt wird die Aussagesicherheit jedoch durch die verhältnismäßig geringe Patientenzahl in der für die Nutzenbewertung relevanten HEC-Subgruppe der Studie. Aus den vorgelegten Daten lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant und Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Morbidität auf. In den Endpunkten Lebensqualität, 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 **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie.

## 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 hoch 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 B, das Thema dieses Moduls 4B ist, lässt sich daraus folgende Zielpopulation ableiten:

"Erwachsene Patienten, die zur Prävention von HEC 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 300mg Netupitant/0,5mg Palonosetron oral verabreicht [1].

Da aktuelle Leitlinien [2-4] unabhängig vom gewählten 5-HT<sub>3</sub>- 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 HEC schreibt die Fachinformation die einmalige orale Anwendung von 12 mg Dexamethason an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie vor, die an den Tagen 2-4 mit der einmal täglichen Anwendung von 8mg Dexamethason oral fortgesetzt wird. Dieses Dosierungsschema ist auch durch die Fachinformation von Dexamethason-CT (beispielhaft für Dexamethason) abgedeckt [5].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet B ist die Dreifachkombination aus Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason.

Derzeit ist nur Palonosetron als Lösung zur intravenösen (i. v.) Injektion für die Prävention von CINV nach hoch emetogener Chemotherapie zugelassen, während Palonosetron in oraler Formulierung lediglich eine Zulassung für die Prävention von CINV nach moderat emetogener Chemotherapie besitzt [6, 7]. Die vergleichbare Wirksamkeit von oral und i. v. appliziertem Palonosetron<sup>2</sup> wurde jedoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens von NEPA anhand der Nichtunterlegenheitsstudie PALO-10-01 festgestellt [8] und von der EMA im European Public Assessment Report bestätigt [9]. Bemerkenswert ist in diesem

---

<sup>2</sup> Genauer: Es wurde die vergleichbare Wirksamkeit von **0,5 mg** oral appliziertem Palonosetron und **0,25 mg** i. v. appliziertem Palonosetron in der Studie nachgewiesen.

Zusammenhang auch, dass die Studie PALO-10-01 nach den Empfehlungen der EMA möglicherweise nicht nötig gewesen wäre, da die Wirksamkeit von oralem Palonosetron (als Monotherapie) bei hoch emetogener Chemotherapie aus seiner Wirksamkeit bei moderat emetogener Chemotherapie abgeleitet werden könnte [10].

Beide Formulierungen werden daher für die Nutzenbewertung von NEPA als äquivalent betrachtet, d.h. auch Studien mit oralem Palonosetron wurden in die Nutzenbewertung miteinbezogen.

Sowohl orales Palonosetron als auch i.v. Palonosetron werden laut Fachinformation von Aloxi® [6, 7] 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.

Aprepitant wird laut Fachinformation von Emend® [11] in einer Dosierung von 125 mg an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie oral angewendet. Anschließend wird die Behandlung an den Tagen 2-3 mit jeweils 80 mg Aprepitant oral weitergeführt.

Ebenso wie Netupitant führt auch die gleichzeitige Applikation von Aprepitant und Dexamethason zu einer erhöhten Serumkonzentration des Kortikosteroids. Die Fachinformation von Emend® schreibt daher die Dosierung von Dexamethason bei gleichzeitiger Verabreichung mit Aprepitant exakt vor [11]. Das Dosierungsschema von Dexamethason in Kombination mit Aprepitant bei Patienten mit HEC ist hierbei identisch zum Schema bei der gleichzeitigen Anwendung von Netupitant und Dexamethason, d.h. auf die einmalige orale Anwendung von 12 mg Dexamethason an Tag 1 vor Beginn der Chemotherapie folgen insgesamt drei orale Behandlungen mit 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4. Dieses Dosierungsschema ist auch durch die Fachinformation von DEXA-CT (beispielhaft für die Anwendung von Dexamethason im Rahmen der CINV) abgedeckt [5].

### **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 [12]:

- Morbidität:
  - Erbrechen
  - Übelkeit
- Lebensqualität
- Nebenwirkungen:
  - Unerwünschte Ereignisse, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen 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).

#### 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.*

### Population

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

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

### Intervention/Vergleichstherapie

Eingeschlossen wurden Studien nur dann, wenn Behandlungsmodus und Dosierung von NEPA, Palonosetron und Aprepitant den Angaben in den Fachinformationen von Akynzeo® [1], Aloxi® [6, 7] bzw. Emend® [11] entsprachen (vgl. Abschnitt 4.2.1). Für Dexamethason galt durch die Kombination mit Netupitant bzw. Aprepitant abweichend von den Angaben in der Fachinformation von Dexa-CT [5] das exakt definierte Dosierungsschema für Patienten mit HEC, das in den Fachinformationen von Akynzeo® und Emend® beschrieben wird.

**Studiendesign**

Die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) [13]. 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 HEC <sup>1</sup> assoziierter akuter und verzögerter CINV mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden
E2	<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 1, gefolgt von einmal täglicher Anwendung von 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4<sup>2</sup></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>Aprepitant; orale Anwendung von 125 mg Aprepitant einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, gefolgt von einmal täglich 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3</p> <p><i>und</i></p> <p>Dexamethason; orale Anwendung von 12 mg Dexamethason einmal vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1, gefolgt von einmal täglicher Anwendung von 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4<sup>2</sup></p>
E4	Studien im RCT-Design
E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes
<p><sup>1</sup>) Genauer: HEC auf Cisplatin-Basis</p> <p><sup>2</sup>) Da die Anwendung von Netupitant oder Aprepitant zu einer Erhöhung der Konzentration von Dexamethason führt, sollte laut den Fachinformation von Akynzeo<sup>®</sup> bzw. Emend<sup>®</sup> die Dosierung von Dexamethason bei gleichzeitiger Behandlung mit NEPA oder Aprepitant reduziert werden [1, 11].</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 <sup>1</sup> verfügbar
A7	Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch
<sup>1</sup> ) 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 [13].

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.

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-10-29.

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.

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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.*

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](http://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 Prüflintervention 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-10-29).

#### **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*)
- 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)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> 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.*

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wird in Abschnitt 4.3.1 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 B 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

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

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.*

In der Studie NETU-10-29 wurden sowohl Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie als auch Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie eingeschlossen. Da die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet B auf Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie beschränkt ist, werden in Modul 4B auch vornehmlich die Ergebnisse der Teilpopulation der Patienten, die hoch emetogene Chemotherapie erhalten hatten, dargestellt. Die Darstellung der Gesamtstudienpopulation erfolgt lediglich ergänzend.

### **Patientencharakteristika**

Für die zur Nutzenbewertung herangezogene Studie NETU-10-29 werden die untenstehenden demographischen Angaben und Basiswert-Charakteristika dargestellt. Die Darstellung erfolgt jeweils für die Gesamtstudienpopulation und für die nutzenbewertungsrelevante Subpopulation der Patienten, die hoch emetogene Chemotherapie erhalten hatten.

#### ***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)-Score
- Primäre Krebsdiagnose

### Patientenrelevante Endpunkte

Folgende Tabelle 4-3 zeigt die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie NETU-10-29 erhoben wurden, sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen und Mortalität. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

In NETU-10-29 wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die mit moderat emetogener Chemotherapie behandelt wurden, als auch solche mit hoch emetogener Chemotherapie.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte in NETU-10-29

Endpunktkategorie	Endpunkt
Morbidität	Vollständiges Ansprechen <sup>1</sup>
	Kein Erbrechen
	Kein Einsatz von Rescue-Medikation
	Keine bedeutende Übelkeit
Lebensqualität	<i>in NETU-10-29 nicht erhoben</i>
Nebenwirkungen	Unerwünschte Ereignisse
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
Mortalität	Todesfälle
<sup>1</sup> ) 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 [14]. 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 [14]. 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 [12].

Innerhalb der vorgelegten Studie NETU-10-29 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 bedeutende Übelkeit bestimmt, definiert als Anteil der Patienten, deren Maximalwert der Intensität 25 mm nicht überschritt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Der Endpunkt Erbrechen wurde innerhalb der Studie NETU-10-29 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.

#### ***Einsatz von Rescue-Medikation***

Der Einsatz von Rescue-Medikation war in der zugrundeliegenden Studie NETU-10-29 definiert als jeglicher Einsatz von Medikamenten zur Behandlung bestehender, refraktärer oder persistierender Übelkeit und 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-10-29 effektiv durch das doppelblinde, randomisierte Studiendesign verhindert.

Der Endpunkt Einsatz von Rescue-Medikation wurde in NETU-10-29 als Anteil der Patienten ohne Einsatz antiemetischer Notfallmedikation in der jeweiligen Studienphase erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

#### ***Vollständiges Ansprechen***

Beim Endpunkt Vollständiges Ansprechen handelt es sich um einen Kombinationsendpunkt aus den patientenrelevanten Endpunkten Erbrechen und Einsatz von Rescue-Medikation.

Die Voraussetzungen, die das IQWiG in seinem Methodenpapier zur Berücksichtigung von kombinierten Endpunkten in der Nutzenbewertung nennt, sind ausnahmslos für den kombinierten Endpunkt Vollständiges Ansprechen erfüllt. Insbesondere sind die kombinierten Ereignisse Erbrechen und Einsatz von Rescue-Medikation 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 und 4.3.1.3.1.3), sind die Effekte in beiden Endpunkte gleichgerichtet. Das Ergebnis des kombinierten Endpunktes wird zudem gleichermaßen durch beide Einzelereignisse getrieben.

In NETU-10-29 wird der Endpunkt Vollständiges Ansprechen als Anteil der Patienten dargestellt, bei denen kein Erbrechen auftrat und bei denen keine Rescue-Medikation eingesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

### ***Lebensqualität***

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante 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 [12].

Da es sich bei der vorgelegten Studie NETU-10-29 primär um eine Sicherheitsstudie handelt, wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Wie bereits zuvor in Abschnitt 3.2.1 dieses Nutzendossiers beschrieben stellen jedoch das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen im Zusammenhang einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten dar. Decker und Kollegen konnten entsprechend zeigen, dass in zwei großen Studien mit Patienten, die moderat emetogene Chemotherapie erhalten hatten, der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen und die Einschätzung ihrer Lebensqualität mittels des FLIE-Fragebogens stark korrelieren [15]. Ebenso zeigt die Auswertung, dass Patienten mit einer effektiven Antiemese-Prophylaxe ihren normalen Alltag besser bewältigen können.

### ***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 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7). 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 [12].

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 [16], wie vom G-BA im Beratungsgespräch gefordert [12], 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-10-29 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 [17, 18], das zudem nicht im Konflikt zur Einteilung nach CTCAE [16] 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-10-29 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 4.3.1.3.1.8)

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>6</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8</sup> 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.*

---

<sup>6</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>7</sup> 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.

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

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

#### 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**

Da es sich bei der Studie NETU-10-29 um eine Sicherheitsstudie handelte, erfolgte zunächst eine rein deskriptive Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, Sensitivitätsanalysen wurden keine durchgeführt.

#### **Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Meta-Analysen und indirekten Vergleichen**

Die Nutzenbewertung von NEPA erfolgte auf Grundlage einer Studie, der Studie NETU-10-29. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt. Daher entfällt auch die Notwendigkeit zu entsprechenden Sensitivitätsanalysen.

#### 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.*

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 [13]. 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 von NETU-10-29 ist hierzu die Durchführung von Subgruppenanalysen nach Geschlecht beschrieben, jedoch ausschließlich für die Gesamtstudienpopulation und nicht zusätzlich für Patienten aus der Studienteilpopulation, die hoch emetogene Chemotherapie erhalten hatten.

Im Nutzenbewertungsverfahren von Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>, Vorgangsnummer: 2011-04-15-D-004) hatten pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG übereinstimmend festgestellt, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der relevanten Population der Patienten mit rasch fortschreitender schwerer multipler Sklerose aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Studien und der „sich daraus ergebenden noch geringeren Gruppengrößen für die jeweiligen Subgruppen [...] als nicht interpretierbar angesehen [werden]“ [19]. Als Konsequenz wurden diese Subgruppenanalysen im Nutzenbewertungsverfahren nicht berücksichtigt.

Die Anzahl der Patienten im Aprepitant+Palonosetron-Arm von NETU-10-29 bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie die Anzahl der Patienten in der für die Nutzenbewertung von Fingolimod relevanten Teilpopulation der TRANSFORMS-Studie bzw. unterschreitet diese sogar. Es wird daher auch im Rahmen der Nutzenbewertung von NEPA in Anwendungsgebiet B auf Subgruppenanalysen verzichtet, da die Ergebnisse solcher Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Gruppengrößen als nicht interpretierbar angesehen werden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>9</sup>. 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“<sup>10</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>11</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>12</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

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

---

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>12</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>13</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>14</sup>.

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

---

<sup>14</sup> 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.

### 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 4-4: 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-07-07	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus <sup>1</sup>	0,5 mg Palonosetron oral + 20/8 mg Dexamethason oral <sup>3</sup> ; 0,5 mg Palonosetron oral + 100 mg Netupitant oral + 12/8 mg Dexamethason oral <sup>4</sup> ; 0,5 mg Palonosetron oral + 200 mg Netupitant oral + 12/8 mg Dexamethason oral <sup>4</sup> ; 0,5 mg Palonosetron oral + 300 mg Netupitant oral + 12/8 mg Dexamethason oral <sup>4</sup> ; 32 mg Ondansetron oral + 125/80 mg Aprepitant oral <sup>5</sup> + 12/8 mg Dexamethason oral <sup>4</sup> ;
NETU-10-29	ja	ja	abgeschlossen	Einzel- und Multi-zyklus <sup>2</sup>	300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron oral als Fixdosiskombination + 12/8 mg Dexamethason oral <sup>6</sup> ; 0,5 mg Palonosetron oral + 125/80 mg Aprepitant oral <sup>5</sup> + 12/8 mg Dexamethason <sup>6</sup>
PALO-10-01	ja	ja	abgeschlossen	Einzelzyklus <sup>1</sup>	0,5 mg Palonosetron oral + 20/8 mg Dexamethason oral <sup>3</sup> ; 0,25 mg Palonosetron i.v. + 20/8 mg Dexamethason oral <sup>3</sup>
<p><sup>1</sup>) Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden innerhalb eines einzelnen Chemotherapiezyklus untersucht.</p> <p><sup>2</sup>) Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden in mehreren, aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen untersucht.</p> <p><sup>3</sup>) 20 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg zweimal täglich an den Tagen 2-4</p> <p><sup>4</sup>) 12 mg Dexamethason an Tag 1, 8 mg einmal täglich an den Tagen 2-4</p> <p><sup>5</sup>) 125 mg Aprepitant an Tag 1, 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3</p> <p><sup>6</sup>) 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>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 enthalten, wurden sie nicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
NETU-07-07	A3 - Vergleichsintervention nicht wie definiert (hier: Vergleich mit Palonosetron + Dexamethason bzw. Aprepitant + Ondansetron + 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.*

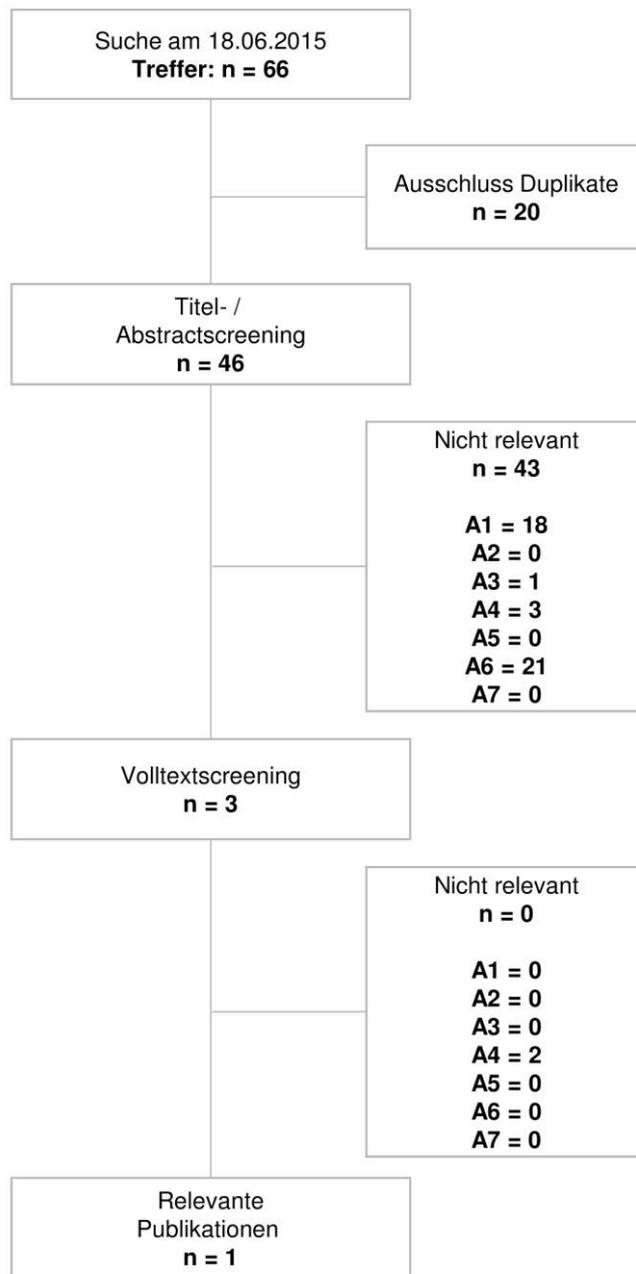


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die 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 4-4) 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 4-6: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
NETU-10-29	Clinicaltrials.gov: NCT01376297 [20], EU-CTR: 2010-023297-39 [21]	ja	ja [22]	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 4-6 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert</b>						
keine						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
NETU-10-29	ja	ja	nein	ja [23]	ja [20, 21]	ja [22]
<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 4-8: 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-10-29	RCT, doppelblind, Double-Dummy, parallel, multizentrisch, multinational, nicht balanciert (3:1), stratifiziert (Emetogenität der Chemotherapie [HEC/MEC], Geschlecht)	Erwachsene Patienten mit geplanter erstmaliger Therapie mit moderat oder hoch emetogener Chemotherapie	NEPA (Fixdosis-kombination) + Dexamethason (n=309, nur HEC: n=75) Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason (n=104, nur HEC: n=25)	Einzel- und Multizyklus <sup>1</sup> NEPA: Behandlung an Tag 1 Aprepitant: Behandlung an den Tagen 1-3 Dexamethason: Behandlung an Tag 1 und an den Tagen 2-4 (nur HEC) Nachbeobachtung bis Tag 5 (Wirksamkeit) bzw. Tag 21 (Sicherheit)	72 Studienzentren in 10 Ländern (Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Indien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine und USA) 7/2011-7/2012	<u>Primärer Endpunkt</u> Sicherheit, d. h.: Unerwünschte Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Todesfälle <u>Sekundäre Endpunkte</u> Vollständiges Ansprechen <sup>2</sup> Keine bedeutende Übelkeit
<sup>1)</sup> Wirksamkeit und/oder Sicherheit wurden in mehreren, aufeinanderfolgenden Chemotherapiezyklen untersucht <sup>2)</sup> Kombiniertes Endpunkt, zusammengesetzt aus kein Erbrechen und kein Einsatz von Rescue-Medikation						

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

Studie	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	Erlaubte Zytostatika in der Chemotherapie
NETU-10-29	300 mg Netupitant + 0,5 mg Palonosetron als Fixdosiskombination; orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie 12 mg/8 mg Dexamethason; orale Verabreichung an Tag 1 (12 mg) der Chemotherapie und (nur HEC) täglich an den Tagen 2-4 (8 mg)	125/80 mg Aprepitant; orale Verabreichung an Tag 1 (125 mg) der Chemotherapie und täglich an den Tagen 2-3 (80 mg) 0,5 mg Palonosetron; orale Verabreichung an Tag 1 der Chemotherapie 12 mg/8 mg Dexamethason; orale Verabreichung an Tag 1 (12 mg) der Chemotherapie und (nur HEC) täglich an den Tagen 2-4 (8 mg)	<u>Hoch emetogene Chemotherapie:</u> jegliche intravenöse Dosierung von Cisplatin, Mechlorethamin, Streptozocin, Cyclophosphamid $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$ , Carmustin, Dacarbazin; das verwendete Chemotherapie-Schema musste Cisplatin enthalten (vgl. Abschnitt 4.12.2.1 von Appendix 16.1.1 des Studienberichts) <u>Moderat emetogene Chemotherapie:</u> jegliche intravenöse Dosierung von Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid i. v. ( $<1.500 \text{ mg/m}^2$ ), Cytarabin i. v. ( $>1 \text{ g/m}^2$ ), Azacidin, Alemtuzumab, Bendamustin oder Clofarabin

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

	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason	Gesamt
<b>Gesamte Studienpopulation</b>			
<b>N</b>	308	104	412
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
männlich	153 (49,7)	53 (51,0)	206 (50,0)
weiblich	155 (50,3)	51 (49,0)	206 (50,0)
davon im gebärfähigen Alter	27 (17,4)	7 (13,7)	34 (16,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
weiß	258 (83,8)	87 (83,7)	345 (83,7)
schwarz	3 (1,0)	0	3 (0,7)
asiatisch	47 (15,3)	17 (16,3)	64 (15,5)
hispanisch	0	0	0
andere	0	0	0
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	56,5 (10,44)	56,9 (11,70)	56,6 (10,76)
Median (Minimum; Maximum)	57,0 (27; 76)	58,5 (21; 80)	58,0 (21; 80)

<b>Gewicht (kg)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	70,32 (17,979)	67,49 (14,317)	69,61 (17,157)
Median (Minimum; Maximum)	69,00 (37,0; 136,0)	65,50 (40,0; 106,0)	69,00 (37,0; 136,0)
<b>Größe (cm)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	166,6 (9,58)	165,6 (9,03)	166,3 (9,44)
Median (Minimum; Maximum)	166,4 (144; 192)	165,0 (148; 193)	165,5 (144; 193)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	25,20 (5,508)	24,57 (4,675)	25,04 (5,312)
Median (Minimum; Maximum)	24,78 (14,1; 46,2)	23,86 (15,4; 35,6)	24,42 (14,1; 46,2)
<b>Alkoholkonsum, n (%)</b>			
Nein	193 (62,7)	72 (69,2)	265 (64,3)
Gelegentlich	102 (33,1)	28 (26,9)	130 (31,6)
Regelmäßig	13 (4,2)	4 (3,8)	17 (4,1)
<b>Tabakkonsum, n (%)</b>			
Nichtraucher	154 (50,0)	58 (55,8)	212 (51,5)
Ehemaliger Raucher	79 (25,6)	25 (24,0)	104 (25,2)
Raucher	75 (24,4)	21 (20,2)	96 (23,3)
<b>Raucher: Anzahl Zigaretten/Zigarren pro Tag</b>			
N	75	21	96
Mittelwert (Standardabweichung)	17,0 (8,91)	14,0 (5,93)	16,4 (8,42)
Median (Minimum; Maximum)	20,0 (3; 60)	15,0 (3; 20)	20,0 (3; 60)
<b>ECOG-Status, n (%)</b>			
Grad 0	146 (47,4)	50 (48,1)	196 (47,6)
Grad 1	157 (51,0)	52 (50,0)	209 (50,7)
Grad 2	5 (1,6)	2 (1,9)	7 (1,7)
<b>Primäre Krebsdiagnose, n (%)</b>			
Colorektal	17 (5,5)	5 (4,8)	22 (5,3)
Colon	24 (7,8)	13 (12,5)	37 (9,0)
Rektal	9 (2,9)	5 (4,8)	14 (3,4)
Magen	7 (2,3)	1 (1,0)	8 (1,9)
Kopf und Hals	20 (6,5)	11 (10,6)	31 (7,5)
Lunge und Atemwege	122 (39,6)	32 (30,8)	154 (37,4)
Ovarial	33 (10,7)	18 (17,3)	51 (12,4)
Blase	4 (1,3)	3 (2,9)	7 (1,7)
Andere	72 (23,4)	16 (15,4)	88 (21,4)

<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie</b>			
<b>N</b>	<b>75</b>	<b>25</b>	<b>100</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
männlich	46 (61,3)	15 (60,0)	61 (61,0)
weiblich	29 (38,7)	10 (40,0)	39 (39,0)
davon im gebärfähigen Alter	3 (10,3)	1 (10,0)	4 (10,3)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
weiß	66 (88,0)	21 (84,0)	87 (87,0)
schwarz	0	0	0
asiatisch	9 (12,0)	4 (16,0)	13 (13,0)
hispanisch	0	0	0
andere	0	0	0
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	57,9 (10,02)	55,6 (13,47)	57,3 (10,95)
Median (Minimum; Maximum)	58,0 (31; 75)	59,0 (21; 76)	58,5 (21; 76)
<b>Gewicht (kg)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	69,97 (16,282)	64,60 (12,075)	68,63 (15,459)
Median (Minimum; Maximum)	72,00 (37,3; 113,4)	65,00 (46,0; 93,0)	70,00 (37,3; 113,4)
<b>Größe (cm)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	167,3 (8,54)	167,2 (8,89)	167,3 (8,58)
Median (Minimum; Maximum)	168,0 (149; 183)	166,0 (153; 193)	167,5 (149; 193)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert (Standardabweichung)	24,86 (4,895)	23,13 (4,019)	24,43 (4,732)
Median (Minimum; Maximum)	25,18 (14,1; 38,8)	23,05 (15,4; 34,2)	24,47 (14,1; 38,8)
<b>Alkoholkonsum, n (%)</b>			
N <sup>1</sup>	74	26	100
Nein	37 (50,0)	16 (61,5)	53 (53,0)
Gelegentlich	32 (43,2)	8 (30,8)	40 (40,0)
Regelmäßig	5 (6,8)	2 (7,7)	7 (7,0)
<b>Tabakkonsum, n (%)<sup>1</sup></b>			
N <sup>1</sup>	74	26	100
Nichtraucher	20 (27,0)	12 (46,2)	32 (32,0)
Ehemaliger Raucher	25 (33,8)	9 (34,6)	34 (34,0)
Raucher	29 (39,2)	5 (19,2)	34 (34,0)

<b>Raucher: Anzahl Zigaretten/Zigarren pro Tag</b>			
N	29	5	34
Mittelwert (Standardabweichung)	20,0 (11,43)	14,0 (5,48)	19,1 (10,92)
Median (Minimum; Maximum)	20,0 (3; 60)	10,0 (10; 20)	20,0 (3; 60)
<b>ECOG-Status, n (%)<sup>1</sup></b>			
N <sup>1</sup>	74	26	100
Grad 0	41 (55,4)	13 (50,0)	54 (54,0)
Grad 1	32 (43,2)	12 (46,2)	44 (44,0)
Grad 2	1 (1,4)	1 (3,8)	2 (2,0)
<b>Primäre Krebsdiagnose, n (%)</b>			
Krebsdiagnose wurde für HEC-Subgruppe in Studienbericht nicht dargestellt	-	-	-
Dargestellt ist die Sicherheitspopulation. <sup>1</sup> ) Abweichend ist die FAS-Population dargestellt. 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-10-29 ist die einzige Studie, die zur Nutzenbewertung von NEPA in Anwendungsgebiet B herangezogen wird.

### **Studiendesign**

Bei NETU-10-29 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt-verblindete, nicht balancierte (3:1) und stratifizierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design. Stratifizierungskriterien waren die Emetogenität der Chemotherapie (MEC, HEC) und das Geschlecht (männlich, weiblich).

Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit sowie die Beschreibung der Wirksamkeit der einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zusammen mit Dexamethason im Vergleich zu einem antiemetischen Regime mit Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit wiederholten Zyklen mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie.

Die Patienten wurden an Tag 1 ihres ersten Chemotherapiezyklus vor Beginn der moderat oder hoch emetogenen Chemotherapie in unbalanciertem Design (3:1) auf die folgenden beiden Behandlungsgruppen randomisiert:

- 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron als Fixdosiskombination und 12 mg Dexamethason oral an Tag 1 jedes Zyklus, bei HEC-Patienten gefolgt von 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4.
- 125 mg Aprepitant, 0,5 mg Palonosetron und 12 mg Dexamethason jeweils oral an Tag 1 jedes Zyklus, bei HEC-Patienten gefolgt von 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3 und 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4

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. Eine Obergrenze an Zyklen, die ein einzelner Patient durchlaufen konnte, wurde nicht festgelegt.

Je Zyklus nahmen die Patienten entsprechend ihres Chemotherapieschemas für eine maximale Zeit von 2-5 Wochen an der Studie teil. Dieser Zeitraum schloss eine Screening-Periode von bis zu 14 Tagen, eine Untersuchungsperiode von 6 (+2) Tagen – von denen 3 (bei MEC) oder 4 Tage (bei HEC) mit aktiver Behandlung waren – und eine Nachuntersuchung oder einen Telefonanruf 14 (-3) bis 21 (+2) Tage nach Tag 1 je nach Zeitplan des darauffolgenden Zyklus mit ein.

Patienten konnten in die Studie NETU-10-29 eingeschlossen werden, wenn sie zum Eintrittszeitpunkt erwachsen, d.h. 18 Jahre oder älter und therapienaiv gegenüber zytotoxischer Chemotherapie waren. Zudem musste eine Behandlung mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie zur Behandlung eines bösartigen Tumors geplant sein (alle weiteren Einschlusskriterien finden sich in Anhang 4-E). Für die Einordnung in die HEC-Subgruppe war jegliche (geplante) intravenöse Dosierung von Cisplatin, Mechlorethamin, Streptozocin, Cyclophosphamid  $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$ , Carmustin oder Dacarbazin ausreichend, faktisch wurden aber etwa 95 % aller Patienten in der HEC-Subgruppe mit Cisplatin behandelt.

### **Patientencharakteristika**

Insgesamt wurden in der Studie 412 Patienten randomisiert, davon 308 Patienten in der NEPA-Gruppe und 104 Patienten in der Aprepitant+Palonosetron-Gruppe. Von den insgesamt 412 randomisierten Patienten erhielten 75 Patienten im NEPA-Arm und 25 Patienten im Aprepitant+Palonosetron-Arm hoch emetogene Chemotherapie. Da diese Gruppe der Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie ausschlaggebend für die Bewertung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B sind, wird die Beschreibung der Patientencharakteristika im Weiteren auf diese Population beschränkt.

Von den 100 Patienten, die in der Studie HEC erhielten, war mit 39,0% ein etwas niedrigerer Anteil der Patienten weiblich, 10,3% der Patientinnen befanden sich zum Beginn der Studie im gebärfähigen Alter. Im Schnitt waren die Patienten  $57,3 \pm 10,95$  Jahre alt,  $167,3 \pm 8,58$  cm groß und  $68,63 \pm 15,46$  kg schwer. Mit 87,0% der Gesamtstudienpopulation waren hauptsächlich weiße Patienten in der Studie vertreten, einen geringeren Anteil bildeten asiatische Patienten (13,0 %). Schwarze und hispanische Patienten waren in der Untergruppe der HEC-Patienten nicht vertreten.

In der HEC-Gruppe der Studie NETU-10-29 gaben etwa gleich viele der Patienten an, dass sie keinen (53,0%) oder nur gelegentlich (40,0%) Alkohol konsumieren. Nur ein geringer Anteil der Patienten (7,0%) berichtete von regelmäßigem Alkoholkonsum. 32,0% der Patienten gaben weiterhin an Nichtraucher zu sein, 34,0% waren ehemalige Raucher und ebenfalls 34,0% aktive Raucher.

Entsprechend der Einschlusskriterien konnten in die Studie nur Patienten mit ECOG-Status 0, 1 oder 2 [24] eingeschlossen werden. Von den eingeschlossenen Patienten waren 54,0 % ECOG-Status 0, waren in ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit also nicht beeinträchtigt, während 44,0 % ECOG-Status 1 waren und damit leichte Einschränkungen ihrer Leistungsfähigkeit aufwiesen. Nur ein geringer Anteil der Patienten (2,0 %) war ECOG-Status 2, d. h. sie konnten nicht mehr arbeiten, waren aber weiterhin noch in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern.

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

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei NETU-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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**

#### ***Sicherheitspopulation***

Alle Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag. Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich eingenommenen Medikation.

**Full analysis set (FAS)-Population**

Alle randomisierten Patienten, die moderat oder hoch emetogene Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

**All patients randomized-Population**

Alle randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte entsprechend der ursprünglichen Randomisierung.

**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 4-11: 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-10-29	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-10-29 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Bei NETU-10-29 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vollständiges Ansprechen <sup>1</sup>	Kein Erbrechen	Kein Einsatz von Rescue-Medikation	Keine bedeutende Übelkeit	Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Todesfälle
NETU-10-29	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
<sup>1</sup> ) 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 4-13: Operationalisierung von "Vollständiges Ansprechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<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.</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 Tag 6 (Studienuntersuchung 4) weitergeführt werden. Vor der Übergabe an den Patienten wurde 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 120 h nach Beginn der Chemotherapie in jedem Zyklus vermerken. Zu diesen Details gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches Auftreten von Würgen oder Erbrechen.</li> <li>• Das Datum des Auftretens von Würgen oder Erbrechen.</li> <li>• Die genaue Zeit des Beginns und des Endes jeder Episode des Würgens oder Erbrechens.</li> </ul> <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 0-120 h (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 0-120 h (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>Aufgrund der ursprünglich deskriptiven Herangehensweise der Analysen wurden keine Maßnahmen zur Ersetzung fehlender Werte angewandt. Patienten, bei denen Angaben zu emetischen Episoden, dem Einsatz von Rescue-Medikation oder das vollständige Tagebuch</p>

fehlten, wurden als Non-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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Vollständiges Ansprechen" 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-10-29	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 4-15: Ergebnisse für "Vollständiges Ansprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: FAS	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	309	103
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	249	78
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	80,6 [75,8; 84,6]	75,7 [66,6; 83,0]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	4,9 [-3,8; 14,8]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	1,33 [0,78; 2,27]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	1,06 [0,94; 1,20]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,2889	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	287	97
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	92,9 [89,5; 95,3]	94,2 [87,9; 97,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-1,3 [-5,9; 5,4]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	0,81 [0,32; 2,05]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	0,99 [0,93; 1,05]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,6544	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	257	80
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	83,2 [78,6; 86,9]	77,7 [68,7; 84,6]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	5,5 [-2,8; 15,2]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	1,43 [0,82; 2,48]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	1,07 [0,95; 1,21]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,2084	

<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>5,6</sup></b>		
N	74	26
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	62	15
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	83,8 [73,8; 90,5]	57,7 [38,9; 74,5]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	26,1 [6,6; 46,0]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	3,87 [1,42; 10,56]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,44 [1,02; 2,03]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,0082	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	68	25
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	91,9 [83,4; 96,2]	96,2 [81,1; 99,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-4,3 [-13,3; 11,4]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,45 [0,05; 3,96]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	0,95 [0,84; 1,08]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,4747	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	65	15
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	87,8 [78,5; 93,5]	57,7 [38,9; 74,5]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	30,1 [10,9; 49,7]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	5,50 [1,90; 15,88]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,51 [1,07; 2,12]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,0016	
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3</sup> ) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4</sup> ) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5</sup> ) Post-Hoc berechnet <sup>6</sup> ) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

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

Über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet, wurde in der HEC-Subgruppe bei 62 Patienten (83,8%) im NEPA-Arm und bei 15 Patienten (57,7%) im Aprepitant+Palonosetron-Arm vollständiges Ansprechen beobachtet, d.h. bei diesen Patienten trat in der gesamten Phase kein Erbrechen auf und es kam nicht zum Einsatz von Rescue-Medikation. Dies entspricht einer absoluten Verbesserung (absolute Risikodifferenz, ARD) der Ansprechrate durch NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron von 26,1% (95% KI: 6,6%; 46,0%). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95% KI]: 3,87 [1,42; 10,56],  $p=0,0082$ ).

Der Unterschied in der gesamten Phase war hierbei insbesondere auf den Unterschied der Ansprechraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der verzögerten Phase zurückzuführen (ARD [95% KI]: 30,1% [10,9%; 49,7%]), während in der akuten Phase der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der Aprepitant+Palonosetron-Gruppe numerisch höher war (ARD [95% KI]: -4,3% [-13,3%; 11,4%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der verzögerten Phase (OR [95% KI]: 5,50 [1,90; 15,88],  $p=0,0016$ ), nicht aber in der akuten Phase statistisch signifikant (OR [95% KI]: 0,45 [0,05; 3,96],  $p=0,4747$ ).

Patienten, bei denen mehrere aufeinanderfolgende Chemotherapiezyklen geplant waren, konnten auch nach dem ersten Chemotherapiezyklus an der Studie teilnehmen, solange sie auch weiterhin die Ein-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllten. Die Anzahl möglicher Zyklen je Patient war in der Studie nicht beschränkt. Aufgrund der niedrigen Anzahl der teilnehmenden Patienten insbesondere in den späteren Chemotherapiezyklen sind die Ergebnisse der Multizyklusanalyse jedoch nur bedingt aussagekräftig. Im Rahmen dieses Dossiers werden nur die Ergebnisse der ersten 4 Zyklen dargestellt, da mindestens in den nachfolgenden Zyklen die sehr geringe Anzahl in der Studie verbleibender Patienten eine valide Aussage zur Wirksamkeit von NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron nicht mehr möglich macht.

Wie Tabelle 4-16 zeigt, lag der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der Gesamtphase der Zyklen 2-4 unter NEPA in einem Bereich von etwa 79-90%. Im Vergleich hierzu wurde unter Aprepitant+Palonosetron vollständiges Ansprechen bei etwa 73-86% der Patienten beobachtet. In den Zyklen 2 (ARD [95% KI]: 6,7% [-11,2%; 29,0%]) und 3 (ARD [95% KI]: 9,2% [-6,4%; 34,0%]) war NEPA Aprepitant+Palonosetron numerisch überlegen, lediglich in Zyklus 4 war der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (ARD [95% KI]: -1,1% [-17,0%; 25,6%]). In keinem der genannten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch statistisch signifikant.

Tabelle 4-16: Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe)

	NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		ARD (NEPA - Aprepitant+ Palonosetron)
	Responder		Responder		% [95 % KI] <sup>2</sup>
	n/N	% [95 % KI] <sup>1</sup>	n/N	% [95 % KI] <sup>1</sup>	
<b>Zyklus 2</b>					
Gesamte Phase	54/68	79,4 [68,4; 87,3]	16/22	72,7 [51,8; 86,8]	6,7 [-11,2; 29,0]
Akute Phase	64/68	94,1 [85,8; 97,7]	18/22	81,8 [61,5; 92,7]	12,3 [-1,4; 32,9]
Verzögerte Phase	55/68	80,9 [70,0; 88,5]	16/22	72,7 [51,8; 86,8]	8,2 [-9,7; 30,4]
<b>Zyklus 3</b>					
Gesamte Phase	57/63	90,5 [80,7; 95,6]	13/16	81,3 [57,0; 93,4]	9,2 [-6,4; 34,0]
Akute Phase	60/63	95,2 [86,9; 98,4]	14/16	87,5 [64,0; 96,5]	7,7 [-4,5; 31,5]
Verzögerte Phase	59/63	93,7 [84,8; 97,5]	14/16	87,5 [64,0; 96,5]	6,2 [-6,5; 30,0]
<b>Zyklus 4</b>					
Gesamte Phase	44/52	84,6 [72,5; 92,0]	12/14	85,7 [60,1; 96,0]	-1,1 [-17,0; 25,6]
Akute Phase	49/52	94,2 [84,4; 98,0]	13/14	92,9 [68,5; 98,7]	1,4 [-10,1; 26,0]
Verzögerte Phase	46/52	88,5 [77,0; 94,6]	12/14	85,7 [60,1; 96,0]	2,7 [-12,6; 29,1]
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 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 83,8-89,2 % und unter Aprepitant+Palonosetron im Bereich von 73,1-76,9 %. Der Therapieeffekt ist zudem in allen Einzelendpunkten gleichgerichtet.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 4-17: Operationalisierung von "Kein Erbrechen"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<p>Anteil der Patienten ohne Erbrechen in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120 h).</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 4-13.</p> <p>Aufgrund der ursprünglich deskriptiven Herangehensweise der Analysen wurden keine Maßnahmen zur Ersetzung fehlender Werte angewandt. Patienten, bei denen Angaben zu emetischen Episoden, dem Einsatz von Rescue-Medikation oder das vollständige Tagebuch fehlten, wurden 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 4-18: 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-10-29	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 4-19: Ergebnisse für "Kein Erbrechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: FAS	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	309	103
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	260	81
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	84,1 [79,7; 87,8]	78,6 [69,8; 85,5]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	5,5 [-2,7; 15,1]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,44 [0,82; 2,53]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,07 [0,95; 1,20]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,2002	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	292	97
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	94,5 [91,4; 96,5]	94,2 [87,9; 97,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	0,3 [-4,1; 6,9]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,07 [0,41; 2,78]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,01 [0,95; 1,06]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,8963	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	265	83
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	85,8 [81,4; 89,2]	80,6 [71,9; 87,1]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	5,2 [-2,6; 14,5]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,45 [0,81; 2,61]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,06 [0,95; 1,18]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,2089	

<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>5</sup></b>		
N	74	26
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	64	16
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	86,5 [76,9; 92,5]	61,5 [42,5; 77,6]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	24,9 [6,3; 44,9]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	4,04 [1,43; 11,40]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,40 [1,02; 1,92]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,0084	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	70	25
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	94,6 [86,9; 97,9]	96,2 [81,1; 99,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-1,6 [-9,9; 13,8]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,70 [0,07; 6,57]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	0,98 [0,88; 1,10]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,7550	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	65	16
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	87,8 [78,5; 93,5]	61,5 [42,5; 77,6]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	26,3 [7,7; 46,1]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	4,60 [1,59; 13,29]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,42 [1,03; 1,95]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,0049	
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3</sup> ) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4</sup> ) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5</sup> ) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde Der Endpunkt "Kein Erbrechen" wurde in der Studie NETU-10-29 nicht separat, sondern lediglich als Komponente des kombinierten Endpunkts Vollständiges Ansprechen erhoben. Sämtliche Berechnungen wurden daher post-hoc durchgeführt. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben

stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Die Auswertung des Endpunkts "Kein Erbrechen" im ersten Chemotherapiezyklus erfolgte in der FAS-Population.

86,5 % der Patienten im NEPA-Arm, aber lediglich 61,5 % im Aprepitant+Palonosetron-Arm berichteten, dass bei ihnen in der gesamten Phase des ersten Chemotherapiezyklus kein Erbrechen aufgetreten war. Dies entspricht einer klinisch höchst relevanten absoluten Verbesserung der Ansprechrate von 24,9 % (95 % KI: 6,3 %; 44,9 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 4,04 [1,43; 11,40],  $p=0,0084$ ).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der gesamten Phase ist auch in Bezug auf Erbrechen vermutlich insbesondere auf die Unterschiede in der verzögerten Phase zurückzuführen. Während in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war (ARD [95 % KI]: -1,6 % [-9,9 %; 13,8 %]), war in der verzögerten Phase eine deutliche absolute Verbesserung durch NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron zu beobachten (ARD [95 % KI]: 26,3 % [7,7 %; 46,1 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der verzögerten Phase war ebenfalls signifikant (OR [95 % KI]: 4,60 [1,59; 13,29],  $p=0,0049$ ), der Unterschied in der akuten Phase hingegen nicht (OR [95 % KI]: 0,70 [0,07; 6,57],  $p=0,7550$ ).

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 Notwendigkeit einer Meta-Analyse entfällt daher.

Bei NETU-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 4-20: Operationalisierung von "Kein Einsatz von Rescue-Medikation"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<p>Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120 h).</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 4-13.</p> <p>Aufgrund der ursprünglich deskriptiven Herangehensweise der Analysen wurden keine Maßnahmen zur Ersetzung fehlender Werte angewandt. Patienten, bei denen Angaben zu emetischen Episoden, dem Einsatz von Rescue-Medikation oder das vollständige Tagebuch fehlten, wurden 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 4-21: 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-10-29	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 4-22: Ergebnisse für "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: FAS	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	309	103
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	267	93
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	86,4 [82,1; 89,8]	90,3 [83,0; 94,6]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-3,9 [-10,0; 4,1]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,68 [0,33; 1,42]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	0,95 [0,88; 1,03]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,3064	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	300	102
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	97,1 [94,6; 98,5]	99,0 [94,7; 99,8]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-1,9 [-4,6; 2,6]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,33 [0,04; 2,61]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	-	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,2902	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	270	93
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	87,4 [83,2; 90,6]	90,3 [83,0; 94,6]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-2,9 [-8,9; 5,0]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,74 [0,36; 1,55]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	0,97 [0,89; 1,05]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,4307	

<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>5</sup></b>		
N	74	26
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	66	20
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	89,2 [80,1; 94,4]	76,9 [57,9; 89,0]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	12,3 [-2,8; 31,9]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	2,48 [0,77; 8,01]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,16 [0,92; 1,45]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,1285	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	71	25
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	95,9 [88,7; 98,6]	96,2 [81,1; 99,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-0,2 [-8,1; 15,1]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	0,94 [0,09; 9,52]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	0,98 [0,88; 1,10]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,9598	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	68	20
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	91,9 [83,4; 96,2]	76,9 [57,9; 89,0]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	15,0 [0,2; 34,4]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	3,41 [0,99; 11,74]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,20 [0,96; 1,49]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,0522	
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3</sup> ) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4</sup> ) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5</sup> ) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde Der Endpunkt Kein Einsatz von Rescue-Medikation wurde in der Studie NETU-10-29 nicht separat, sondern lediglich als Komponente des kombinierten Endpunkts Vollständiges Ansprechen erhoben. Sämtliche Berechnungen wurden daher post-hoc durchgeführt. KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben

stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

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 10,8% der Patienten unter NEPA und von 23,1% der Patienten unter Aprepitant+Palonosetron mindestens eine Form der Rescue-Medikation eingesetzt. Der Anteil der Patienten ohne Rescue-Medikation war somit unter NEPA numerisch niedriger als unter Aprepitant+Palonosetron (ARD [95% KI]: 12,3% [-2,8%; 31,9%]), der Behandlungsunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 2,48 [0,77; 8,01],  $p=0,1285$ ).

Ebenso wie in der gesamten Phase zeigte sich auch in der verzögerten Phase des ersten Chemotherapiezyklus ein numerischer Vorteil von NEPA gegenüber Aprepitant+Palonosetron (ARD [95% KI]: 15,0% [0,2%; 34,4%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch hier statistisch nicht signifikant, die Signifikanzschwelle wurde dabei jedoch nur knapp überschritten (OR [95% KI]: 3,41 [0,99; 11,74],  $p=0,0522$ ). In der akuten Phase war der Anteil der Patienten ohne Einsatz von Rescue-Medikation in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD [95% KI]: -0,2% [-8,1%; 15,1%], OR [95% KI]: 0,94 [0,09; 9,52],  $p=0,9598$ ).

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Kein 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87%). 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-10-29 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 4-23: Operationalisierung von "Keine bedeutende Übelkeit"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<p>Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der akuten (0-24 h), verzögerten (25-120 h) und der gesamten Phase (0-120 h). 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 4-13.</p> <p>Aufgrund der ursprünglich deskriptiven Herangehensweise der Analysen wurden keine Maßnahmen zur Ersetzung fehlender Werte angewandt. Patienten, bei denen Angaben zu emetischen Episoden, dem Einsatz von Rescue-Medikation oder das vollständige Tagebuch fehlten, wurden 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 4-24: 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-10-29	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 4-25: Ergebnisse für "Keine bedeutende Übelkeit" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: FAS	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	309	103
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	260	83
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	84,1 [79,7; 87,8]	80,6 [71,9; 87,1]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	3,6 [-4,3; 13,0]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	1,28 [0,72; 2,28]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	1,04 [0,94; 1,16]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,4037	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	280	96
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	90,6 [86,8; 93,4]	93,2 [86,6; 96,7]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	-2,6 [-7,7; 4,5]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	0,70 [0,30; 1,65]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	0,98 [0,92; 1,05]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,4170	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	263	84
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	85,1 [80,7; 88,7]	81,6 [73,0; 87,9]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	3,6 [-4,1; 12,8]	
OR [95 % KI] <sup>3,4,5</sup>	1,29 [0,72; 2,33]	
RR [95 % KI] <sup>3,5</sup>	1,04 [0,94; 1,16]	
p-Wert <sup>3,4,5</sup>	0,3929	

<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>5,6</sup></b>		
N	74	26
<b>Gesamte Phase</b>		
Responder, n	61	19
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	82,4 [72,2; 89,4]	73,1 [53,9; 86,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	9,4 [-7,3; 29,8]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,73 [0,60; 4,96]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,13 [0,87; 1,47]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,3080	
<b>Akute Phase</b>		
Responder, n	68	23
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	91,9 [83,4; 96,2]	88,5 [71,0; 96,0]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	3,4 [-7,9; 21,4]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,48 [0,34; 6,45]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,05 [0,91; 1,21]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,6040	
<b>Verzögerte Phase</b>		
Responder, n	62	19
Responder, % [95 % KI] <sup>1</sup>	83,8 [73,8; 90,5]	73,1 [53,9; 86,3]
ARD, % [95 % KI] <sup>2,3</sup>	10,7 [-5,9; 31,0]	
OR [95 % KI] <sup>3,4</sup>	1,91 [0,66; 5,53]	
RR [95 % KI] <sup>3</sup>	1,15 [0,88; 1,48]	
p-Wert <sup>3,4</sup>	0,2348	
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3</sup> ) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4</sup> ) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5</sup> ) Post-Hoc berechnet <sup>6</sup> ) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio, FAS - <i>Full analysis set</i>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Grundlage für die Auswertung des Endpunkts "Keine bedeutende Übelkeit" war die FAS-Population.

Über die gesamte Phase des ersten Chemotherapiezyklus betrachtet, trat bei 82,4% der Patienten im NEPA-Arm keine bedeutende Übelkeit auf, d.h. die maximale Intensität der Übelkeit wurde von diesen Patienten mit weniger als 25 mm auf der entsprechenden VAS bewertet. Im Vergleich dazu berichteten nur 73,1% der Patienten im Aprepitant+Palonosetron-Arm keine bedeutende Übelkeit. Dies entspricht einer numerischen Verbesserung der Ansprechrate unter NEPA von 9,4% (95% KI: -7,3%; 29,8%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 1,73 [0,60; 4,96], p=0,3080).

In der akuten (ARD [95% KI]: 3,4% [-7,9%; 21,4%]) und der verzögerten Phase (ARD [95% KI]: 9,4% [-7,3%; 29,8%]) lag ebenfalls eine numerische Überlegenheit von NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron vor, jedoch war auch in diesen beiden Phasen der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 1,91 [0,66; 5,53], p=0,2348 bzw. OR [95% KI]: 1,48 [0,34; 6,45], p=0,6040).

Wie die Multizyklusanalyse in Tabelle 4-26 zeigt, lag der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in der Gesamtphase im NEPA-Arm im Bereich von 85-92%. Die Ansprechrate in der Aprepitant+Palonosetron-Gruppe lag im Vergleich hierzu in einem Bereich von 82-88%. In den Zyklen 2 (ARD [95% KI]: 4,9% [-9,9%; 26,2%]) und 3 (ARD [95% KI]: 4,6% [-8,4%; 28,5%]) war NEPA Aprepitant+Palonosetron numerisch überlegen, lediglich in Zyklus 4 war der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (ARD [95% KI]: -1,1% [-17,0%; 25,6%]). In keinem der genannten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch statistisch signifikant.

Tabelle 4-26: Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe)

	NEPA + Dexamethason		Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason		ARD (NEPA - Aprepitant+ Palonosetron)
	Responder		Responder		% [95 % KI] <sup>2</sup>
	n/N	% [95 % KI] <sup>1</sup>	n/N	% [95 % KI] <sup>1</sup>	
<b>Zyklus 2</b>					
Gesamte Phase	59/68	86,8 [76,7; 92,9]	18/22	81,8 [61,5; 92,7]	4,9 [-9,9; 26,2]
Akute Phase	66/68	97,1 [89,9; 99,2]	21/22	95,5 [78,2; 99,2]	1,6 [-6,5; 19,0]
Verzögerte Phase	59/68	86,8 [76,7; 92,9]	18/22	81,8 [61,5; 92,7]	4,9 [-9,9; 26,2]
<b>Zyklus 3</b>					
Gesamte Phase	58/63	92,1 [82,7; 96,6]	14/16	87,5 [64,0; 96,5]	4,6 [-8,4; 28,5]
Akute Phase	61/63	96,8 [89,1; 99,1]	15/16	93,8 [71,7; 98,9]	3,1 [-6,2; 25,3]
Verzögerte Phase	58/63	92,1 [82,7; 96,6]	14/16	87,5 [64,0; 96,5]	4,6 [-8,4; 28,5]
<b>Zyklus 4</b>					
Gesamte Phase	44/52	84,6 [72,5; 92,0]	12/14	85,7 [60,1; 96,0]	-1,1 [-17,0; 25,6]
Akute Phase	50/52	96,2 [87,0; 98,9]	12/14	85,7 [60,1; 96,0]	10,4 [-3,3; 36,2]
Verzögerte Phase	44/52	84,6 [72,5; 92,0]	12/14	85,7 [60,1; 96,0]	-1,1 [-17,0; 25,6]
<sup>1</sup> ) 95 % KI nach Wilson-Score-Methode <sup>2</sup> ) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, N - Anzahl ausgewerteter Patienten					

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 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 4-27: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<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"> <li>- Angenommene Nebenwirkungen</li> <li>- 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.</li> <li>- Reaktionen wegen Arzneimittelüberdosierung, Arzneimittelmissbrauch, Hypersensibilität oder Toxizität.</li> </ul> <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 Aprepitant+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>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. 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</p>

miteinbezogen [12].
---------------------

*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 "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-10-29	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 4-29: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	308	104
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	199 (64,6)	64 (61,5)
Patienten mit mindestens einem UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	197 (64,0)	64 (61,5)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	2,4 [-7,9; 13,3]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	1,11 [0,70; 1,76]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	1,04 [0,87; 1,23]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,6447	
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , n (%)	16 (5,2)	3 (2,9)
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	16 (5,2)	3 (2,9)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	2,3 [-3,3; 5,9]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	1,84 [0,52; 6,51]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	1,75 [0,52; 5,84]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,3425	
<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, n (%)	36 (11,7)	15 (14,4)
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	35 (11,4)	15 (14,4)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-3,1 [-11,6; 3,7]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,75 [0,39; 1,45]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,78 [0,45; 1,37]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,3936	

<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , n (%)	1 (0,3)	0
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	1 (0,3)	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	0,3 [-3,2; 1,8]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	-	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	-	
p-Wert <sup>1,4</sup>	-	
<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>1,6</sup></b>		
N	75	25
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	47 (62,7)	13 (52,0)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	10,7 [-10,6; 31,7]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	1,56 [0,61; 3,95]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	1,27 [0,85; 1,91]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,3506	
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	5 (6,7)	2 (8,0)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-1,3 [-18,7; 8,5]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,83 [0,15; 4,73]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,81 [0,17; 3,81]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,8359	
<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	5 (6,7)	5 (20,0)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-13,3 [-32,8; 0,4]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,29 [0,07; 1,09]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,33 [0,10; 1,04]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,0667	

<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	0	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>		-
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>		-
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>		-
p-Wert <sup>1,4</sup>		-
<p><sup>1</sup>) Post-Hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p><sup>2</sup>) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p><sup>3</sup>) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</p> <p><sup>4</sup>) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie</p> <p><sup>5</sup>) 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><sup>6</sup>) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde</p> <p>UE- unerwünschtes Ereignis, ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio</p>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse im ersten Zyklus der Chemotherapie erfolgte abweichend zum Vorgehen bei den Wirksamkeitsendpunkten 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 trat im Behandlungszeitraum des ersten Zyklus von Studie NETU-10-29 bei 47 Patienten (62,7 %) unter NEPA und bei 13 Patienten (52,0 %) unter Aprepitant+Palonosetron mindestens ein UE auf. Damit war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im NEPA-Arm um 10,7 % (95 % KI: -10,6%; 31,7 %) höher als im Aprepitant+Palonosetron-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,56 [0,61; 3,95], p=0,3506).

Werden nur solche UE in die Auswertung miteinbezogen, bei denen die Prüfarzte von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation ausgingen, so ist die Inzidenz unerwünschter

Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD [95 % KI]: -1,3 % [-18,7 %, 8,5 %]). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,83 [0,15; 4,73], p=0,8359).

Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität traten im ersten Zyklus der Chemotherapie nur bei wenigen Patienten auf. Insgesamt berichteten 5 Patienten (6,7 %) unter NEPA und 5 Patienten (20,0 %) unter Aprepitant+Palonosetron mindestens ein UE schwerer Intensität. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron von -13,3 % (95 % KI: -32,8 %; 0,4 %). Bei keinem der schweren UE wurde ein Zusammenhang zur Studienmedikation vermutet.

Die Ergebnisse der Multizyklusanalyse (siehe Tabelle 4-30) zeigen ein zu den Ergebnissen des ersten Chemotherapiezyklus konsistentes Bild. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE war auch in der Betrachtung über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (NEPA: 85,3 %, Aprepitant+Palonosetron: 88,0 %); ebenso, wenn nur UE in die Analyse miteinbezogen wurden, die nach Bewertung des Prüfarztes in Beziehung mit der Studienmedikation stehen (NEPA: 13,3 %, Aprepitant+Palonosetron: 12,0 %). Schwere UE traten wie in der isolierten Betrachtung des ersten Chemotherapiezyklus auch über die gesamte Studiendauer gesehen im Aprepitant+Palonosetron-Arm etwas häufiger auf als im NEPA-Arm (25,3 % unter NEPA, 36,0 % unter Aprepitant+Palonosetron). Keines dieser Ereignisse wurde jedoch von den Prüfarzten als in Beziehung zur Studienmedikation stehend gewertet.

Tabelle 4-30: Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe)

Intervention	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
N	75	25
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	64 (85,3)	22 (88,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup> , n (%)	10 (13,3)	3 (12,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität, n (%)	19 (25,3)	9 (36,0)
<b>Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem UE schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup> , n (%)	0	0
<sup>1</sup> ) 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. Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der <u>gesamten Studienphase</u> , d.h. aggregiert über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-10-29 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-27). UE - unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-31 zeigt in einer Zusammenfassung die Anzahl der UE aufgeteilt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem der Therapiearme aufgetreten waren. Aus dieser Tabelle ergibt sich, dass über den gesamten Studienzeitraum betrachtet am häufigsten UE aus dem Bereich der Störungen des Bluts und der lymphatischen Organe (44,0% bzw. 40,0%) sowie der gastrointestinalen Störungen auftraten (37,3% bzw. 40,0%). Weiterhin häufig waren auch generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungsort (29,3% bzw. 40,0%) und Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes (28,0% bzw. 44,0%). Die am häufigsten beobachteten UE in der Studie waren Neutropenie (28,0% bzw. 16,0%) und Alopezie (22,7% bzw. 36,0%). Weiterhin häufig waren auch Anämie (20,0% bzw. 24,0%), Leukopenie (17,3% bzw. 8,0%), Thrombocytopenie (12,0% bzw. 8,0%), Diarrhoe (6,7% bzw. 28,0%), Erschöpfung (10,7% bzw. 28,0%) und Asthenie (9,3% bzw. 12,0%). Bei den häufig aufgetretenen UE handelt es sich ausschließlich um Störungen, die in aller Regel im Zusammenhang mit der zytotoxischen Chemotherapie auftreten.

Tabelle 4-31: Unerwünschte Ereignisse, die über die gesamte Studiendauer bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einer der Behandlungsgruppen aufgetreten sind, aufgeteilt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung

	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
N	75	25
<b>MedDRA SOC</b> PT	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)	Patienten mit mindestens einem UE, n (%)
<b>Störungen des Bluts und des lymphatischen Systems</b>	<b>33 (44,0)</b>	<b>10 (40,0)</b>
Anämie	15 (20,0)	6 (24,0)
Leukopenie	13 (17,3)	2 (8,0)
Neutropenie	21 (28,0)	4 (16,0)
Thrombocytopenie	9 (12,0)	2 (8,0)
<b>Kardiale Störungen</b>	<b>7 (9,3)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>28 (37,3)</b>	<b>10 (40,0)</b>
Obstipation	11 (14,7)	4 (16,0)
Diarrhoe	5 (6,7)	7 (28,0)
Dyspepsie	10 (13,3)	2 (8,0)
Übelkeit	7 (9,3)	3 (12,0)
Stomatitis	4 (5,3)	1 (4,0)
<b>Generelle Störungen und Beschwerden am Anwendungsort</b>	<b>22 (29,3)</b>	<b>10 (40,0)</b>
Asthenie	7 (9,3)	3 (12,0)
Erschöpfung	8 (10,7)	7 (28,0)
Pyrexie	8 (10,7)	4 (16,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>15 (20,0)</b>	<b>7 (28,0)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>14 (18,7)</b>	<b>7 (28,0)</b>
Kreatinin-Blutwert erhöht	3 (4,0)	4 (16,0)
Neutrophilenzahl erhöht	4 (5,3)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>18 (24,0)</b>	<b>6 (24,0)</b>
Verminderter Appetit	8 (10,7)	3 (12,0)
Hypokalämie	5 (6,7)	3 (12,0)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenstörungen</b>	<b>5 (6,7)</b>	<b>5 (20,0)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>8 (10,7)</b>	<b>2 (8,0)</b>
<b>Störungen des Nervensystems</b>	<b>13 (17,3)</b>	<b>5 (20,0)</b>
Kopfschmerzen	5 (6,7)	2 (8,0)

<b>Psychiatrische Störungen</b>	<b>7 (9,3)</b>	<b>0</b>
<b>Störungen der Niere und der Harnwege</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>4 (16,0)</b>
<b>Störungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>17 (22,7)</b>	<b>4 (16,0)</b>
Husten	3 (4,0)	2 (8,0)
<b>Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes</b>	<b>21 (28,0)</b>	<b>11 (44,0)</b>
Alopecie	17 (22,7)	9 (36,0)
<b>Vaskuläre Störungen</b>	<b>7 (9,3)</b>	<b>3 (12,0)</b>
<p>Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der <u>gesamten Studienphase</u>, d. h. aggregiert über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen.</p> <p>Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-10-29 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-27).</p> <p>SOC - Systemorganklasse, PT - bevorzugte Bezeichnung (<i>preferred term</i>)</p>		

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, jedoch ausschließlich in der gesamten Studienpopulation und für die gesamte Studiendauer. Eine Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach Emetogenität der durchgeführten Chemotherapie erfolgte nicht.

In Bezug auf UE aus dem kardiovaskulären Bereich wurde bei insgesamt 7 Patienten (2,3%) im NEPA-Arm jeweils ein nicht-schwerwiegendes Ereignis beobachtet. Von diesen 7 UE wurden 2 als möglicherweise und 5 als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in ursächlicher Verbindung stehend bewertet.

Durch die standardisierte MedDRA-Abfrage zur Identifikation zentralnervöser und psychiatrischer Ereignisse wiederum wurden 3 Patienten (1,0%) im NEPA-Arm und 3 Patienten (2,8%) im Aprepitant+Palonosetron-Arm identifiziert, bei denen UE auf ein mögliches Missbrauchspotential der Studienmedikation schließen lassen.

Die sehr geringe Anzahl unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie gibt insgesamt jedoch keinen Grund zu Sicherheitsbedenken und deutet 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 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 4-32: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	<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 4-27), auf die eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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.</li> <li>• Das UE führte zu stationärer Aufnahme oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung.</li> <li>• Das UE führte zu anhaltender oder bedeutsamer Behinderung oder Einschränkung.</li> <li>• Das UE war eine vererbte Anomalie oder ein Geburtsfehler.</li> <li>• 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.</li> </ul> <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 [12].</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 4-33: 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-10-29	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 4-34: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	308	104
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	18 (5,8)	4 (3,8)
Patienten mit mindestens einem SUE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	17 (5,5)	4 (3,8)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2</sup>	1,7 [-4,3; 5,6]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	1,46 [0,48; 4,44]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	1,44 [0,50; 4,19]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,5078	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , n (%)	1 (0,3)	0
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	1 (0,3)	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2</sup>	0,3 [-3,2; 1,8]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	-	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	-	
p-Wert <sup>1,4</sup>	-	
<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>1,6</sup></b>		
N	75	25
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem SUE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	2 (2,7)	2 (8,0)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-5,3 [-22,4; 3,4]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,32 [0,04; 2,38]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,34 [0,05; 2,25]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,2634	

<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	0	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-	-
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	-	-
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	-	-
p-Wert <sup>1,4</sup>	-	-
<sup>1)</sup> Post-Hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in der Analyse nicht berücksichtigt <sup>2)</sup> 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3)</sup> NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4)</sup> OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5)</sup> 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. <sup>6)</sup> Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde SUE- schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis erfolgte in der Sicherheitspopulation. Eine Aufteilung der SUE 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 SUE, bei denen die PTs Erbrechen und Übelkeit aus der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im ersten Chemotherapiezyklus lediglich bei 2 Patienten (2,7%) in der NEPA-Gruppe und bei 2 Patienten (8,0%) in der Gruppe mit Aprepitant+Palonosetron auf. Dies entspricht einer absoluten Risikodifferenz von -5,3% (95% KI: -22,4%; 3,4%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 0,32 [0,04; 2,38], p=0,2634). Bei keinem SUE gingen die Prüfarzte von einem ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation aus.

Eine Auflistung der SUE nach SOC und PT wurde für die HEC-Subgruppe nicht durchgeführt und erscheint in Anbetracht der niedrigen Ereigniszahlen im ersten Zyklus auch nicht sinnvoll.

Die aggregierte Betrachtung des Anteils der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis über die gesamte Studiendauer (siehe Tabelle 4-35) zeigt ein ähnliches Bild wie die isolierte Betrachtung nur des ersten Chemotherapiezyklus. Insgesamt traten über die gesamte Studiendauer gesehen bei 16,0% der Patienten unter NEPA und bei 32,0% der Patienten unter Aprepitant+Palonosetron mindestens ein SUE auf. Bei keinem der SUE wurde von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation ausgegangen.

Tabelle 4-35: Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe)

Intervention	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
N	75	25
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b> Patienten mit mindestens einem SUE, n (%)	12 (16,0)	8 (32,0)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b> Patienten mit mindestens einem SUE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup> , n (%)	0	0
<sup>1</sup> ) 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. Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der <u>gesamten Studienphase</u> , d. h. aggregiert über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-10-29 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-27). SUE - 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 Therapieabbrüche wegen unerwünschter 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 4-36: Operationalisierung von "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die weitere Teilnahme an der Studie beendeten. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-27.

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 4-37: 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-10-29	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 4-38: Ergebnisse für "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	308	104
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>		
Therapieabbrecher wegen UE, n (%)	6 (1,9)	4 (3,8)
Therapieabbrecher wegen UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	6 (1,9)	4 (3,8)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-1,9 [-7,6; 1,3]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,50 [0,14; 1,82]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,51 [0,15; 1,77]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,2944	
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , n (%)	1 (0,3)	0
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%) <sup>1</sup>	1 (0,3)	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	0,3 [-3,2; 1,8]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	-	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	-	
p-Wert <sup>1,4</sup>	-	
<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>1,6</sup></b>		
N	75	25
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>		
Therapieabbrecher wegen UE, ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	1 (1,3)	1 (4,0)
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-2,7 [-18,2; 4,0]	
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	0,33 [0,02; 5,42]	
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	0,33 [0,02; 5,09]	
p-Wert <sup>1,4</sup>	0,4345	

<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Therapieabbrucher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>5</sup> , ohne PTs Erbrechen und Übelkeit, n (%)	0	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>	-	-
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>	-	-
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>	-	-
p-Wert <sup>1,4</sup>	-	-
<p><sup>1</sup>) Post-Hoc berechnet; die PTs Erbrechen und Übelkeit wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p><sup>2</sup>) 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode</p> <p><sup>3</sup>) NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason</p> <p><sup>4</sup>) OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie</p> <p><sup>5</sup>) 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><sup>6</sup>) Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde</p> <p>UE- unerwünschtes Ereignis, ARD - absolute Risikodifferenz, KI - Konfidenzintervall, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio</p>		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Die Auswertung des Anteils der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrachen, 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.

Im ersten Zyklus der Chemotherapie brach in beiden Studienarmen jeweils nur ein Patient die Therapie aufgrund eines UE ab. Die absolute Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug somit -2,7% (95% KI: -18,2%; 4,0%) und war statistisch nicht signifikant (OR [95% KI]: 0,33 [0,02; 5,42], p=0,4345). Bei beiden unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, gingen die Prüfarzte nicht von einem ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation aus.

In der Multizyklusanalyse, d.h. in diesem Fall in der Betrachtung über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen (siehe Tabelle 4-39), war der Anteil der Therapieabbrucher unter Aprepitant+Palonosetron im Vergleich zu NEPA leicht erhöht (16,0% gegenüber 9,3%). Die

Prüfarzte gingen aber auch hier in keinem der Fälle von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation aus.

Tabelle 4-39: Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse (HEC-Subgruppe)

Intervention	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
N	75	25
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>		
Therapieabbrecher wegen UE, n (%)	7 (9,3)	4 (16,0)
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation</b>		
Therapieabbrecher wegen UE mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup> , n (%)	0	0
<sup>1</sup> ) 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. Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der <u>gesamten Studienphase</u> , d. h. aggregiert über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen. Für die Analyse der UE in der Multizyklusextensionsphase wurden die PTs Erbrechen und Übelkeit <u>nicht</u> ausgeschlossen. Das Studienprotokoll von NETU-10-29 sah jedoch sowieso vor, dass Erbrechen und Übelkeit nur ausnahmsweise als UE kodiert werden sollten (vgl. Tabelle 4-27). UE - unerwünschtes Ereignis		

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter 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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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 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 4-40: Operationalisierung von "Todesfälle"

Studie	Operationalisierung
NETU-10-29	Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis mit Todesfolge während der Behandlungsphase. Zur Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse siehe Tabelle 4-27.

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 "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-10-29	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 4-42: Ergebnisse für "Todesfälle" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: NETU-10-29	Ausgewertete Population: Sicherheitspopulation	
	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
Intervention		
<b>Gesamte Studienpopulation</b>		
N	308	104
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b>		
Verstorbene Patienten, n (%)	7 (2,3)	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>		-
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>		-
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>		-
p-Wert <sup>1,4</sup>		-
<b>Patienten mit hoch emetogener Chemotherapie<sup>1,5</sup></b>		
N	75	25
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b>		
Verstorbene Patienten, n (%)	0	0
ARD, % [95 % KI] <sup>1,2,3</sup>		-
OR [95 % KI] <sup>1,3,4</sup>		-
RR [95 % KI] <sup>1,3</sup>		-
p-Wert <sup>1,4</sup>		-
<sup>1)</sup> Post-Hoc berechnet <sup>2)</sup> 95 % KI nach Newcombe-Wilson-Methode <sup>3)</sup> NEPA + Dexamethason im Vergleich zu Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason <sup>4)</sup> OR und p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Geschlecht und Emetogenität der Chemotherapie <sup>5)</sup> Emetogenität der Chemotherapie, so wie sie für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet wurde KI - Konfidenzintervall, ARD - absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, RR - Risk Ratio		

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser Subgruppe näher beschrieben. Die Darstellung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation in der oben stehenden Tabelle besitzt lediglich ergänzenden Charakter; Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Die Auswertung der Todesfälle erfolgte in der Sicherheitspopulation.

Im ersten Zyklus der Chemotherapie wurden in der HEC-Subgruppe in einem der beiden Studienarme Todesfälle beobachtet. Über die gesamte Studiendauer betrachtet (siehe Tabelle 4-43) verstarben 4 Patienten (5,3 %) im NEPA-Arm und 1 Patient (4,0 %) im Aprepitant+ Palonosetron-Arm.

Tabelle 4-43: Endpunkt "Todesfälle" - Ergebnisse der Multizyklusanalyse

Intervention	NEPA + Dexamethason	Aprepitant + Palonosetron + Dexamethason
N	75	25
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge</b>		
Verstorbene Patienten, n (%)	4 (5,3)	1 (4,0)
Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der <u>gesamten Studienphase</u> , d. h. aggregiert über alle durchgeführten Chemotherapiezyklen.		

*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-10-29 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 72 Studienzentren in 10 Ländern durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer in der Studie waren weiße Patienten (ca. 87 %). 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-10-29 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.

#### 4.3.1.3.2 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.

*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.*

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Zielpopulation durchgeführt, da die Ergebnisse solcher Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Gruppengrößen insbesondere im Aprepitant+Palonosetron-Arm als nicht interpretierbar angesehen werden (vgl. Abschnitt 4.2.5.5)

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der Studie NETU-10-29 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA zur Prävention von CINV sowohl bei Patienten nach HEC als auch nach MEC untersucht. Da die Subgruppe der Patienten mit HEC ausschlaggebend für die Bestimmung des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet B ist, werden im Folgenden nur die Ergebnisse dieser präspezifizierten Subgruppe näher beschrieben.

Die Analyse des kombinierten Endpunkts "Vollständiges Ansprechen" in der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 zeigte eine Überlegenheit der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron gegenüber der freien Kombination aus Aprepitant und Palonosetron in der Gesamtphase des ersten Chemotherapiezyklus. Während im Aprepitant+Palonosetron-Arm nur 57,7% der Patienten ein vollständiges Ansprechen erreichten, waren es im NEPA-Arm 83,8%. NEPA führte demnach zu einer absoluten Verbesserung der Ansprechrate des vollständigen Ansprechens in klinisch relevantem Ausmaß (ARD [95% KI]: 26,1% [6,6%; 46,0%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95% KI]: 3,87 [1,42; 10,56], p=0,0082).

Der Unterschied in der gesamten Phase war hierbei insbesondere auf den Unterschied der Ansprechraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der verzögerten Phase zurückzuführen (ARD [95% KI]: 30,1% [10,9%; 49,7%]), während in der akuten Phase der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in der Aprepitant+Palonosetron-Gruppe numerisch höher war (ARD [95% KI]: -4,3% [-13,3%; 11,4%]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der verzögerten Phase (OR [95% KI]: 5,50 [1,90; 15,88], p=0,0016), nicht aber in der akuten Phase statistisch signifikant (OR [95% KI]: 0,45 [0,05; 3,96], p=0,4747).

NEPA war auch in der Gesamtphase der nachfolgenden Zyklen 2 und 3 der Kombination aus Aprepitant und Palonosetron numerisch überlegen (ARD [95% KI]: 6,7% [-11,2%; 29,0%] bzw. 9,2% [-6,4%; 34,0%]). Lediglich in Zyklus 4, in dem jedoch im Aprepitant+Palonosetron-Arm nur noch 14 Patienten an der Studie teilnahmen, waren die Ansprechraten in beiden Behandlungsgruppen in etwa gleich hoch (ARD [95% KI]: -1,1% [-17,0%; 25,6%]). In keinem der genannten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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" führte NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron zu einer absoluten Verbesserung der Ansprechraten in der Gesamtphase des ersten Zyklus von 24,9% (95% KI: 6,3%; 44,9%) und war somit von klinisch relevantem Ausmaß. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (OR [95% KI]: 4,04 [1,43; 11,40], p=0,0084).

Auch im Endpunkt "Kein Erbrechen" ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtphase überwiegend auf den Unterschied in der verzögerten Phase

zurückzuführen. Während in der akuten Phase der Anteil der Patienten ohne Erbrechen in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war (ARD [95 % KI]: -1,6 % [-9,9 %; 13,8 %]), war in der verzögerten Phase eine deutliche absolute Verbesserung durch NEPA im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron zu beobachten (ARD [95 % KI]: 26,3 % [7,7 %; 46,1 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der verzögerten Phase war statistisch signifikant (OR [95 % KI]: 4,60 [1,59; 13,29], p=0,0049), der Unterschied in der akuten Phase hingegen nicht (OR [95 % KI]: 0,70 [0,07; 6,57], p=0,7550).

In der Analyse des Endpunktes "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" zeigte sich, dass in der Gesamtphase des ersten Chemotherapiezyklus im NEPA-Arm 12,3 % (95 % KI: -2,8 %; 31,9 %) der Patienten mehr ohne den Einsatz von Rescue-Medikation auskamen, als im Aprepitant+Palonosetron-Arm. Es handelt sich um einen numerischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch statistisch nicht signifikant war (OR [95 % KI]: 2,48 [0,77; 8,01], p=0,1285).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war auch in der akuten und der verzögerten Phase statistisch nicht signifikant, in der verzögerten Phase wurde jedoch erneut ein numerischer Vorteil von NEPA beobachtet (ARD [95 % KI]: 15,0 % [0,2 %; 34,4 %]).

NEPA führte in der HEC-Subgruppe im Vergleich zu Aprepitant+Palonosetron zu einer numerischen Verbesserung der Ansprechraten im Endpunkt "Keine bedeutende Übelkeit" sowohl in der gesamten Phase des ersten Zyklus (ARD [95 % KI]: 9,4 % [-7,3 %; 29,8 %]), als auch in der akuten (ARD [95 % KI]: 3,4 % [-7,9 %; 21,4 %]) und der verzögerten Phase (ARD [95 % KI]: 10,7 % [-5,9 %; 31,0 %]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in keiner der genannten Phasen statistisch signifikant.

Die numerische Überlegenheit von NEPA gegenüber Aprepitant+Palonosetron setzte sich auch in den Gesamtphasen von Zyklus 2 (ARD [95 % KI]: 4,9 % [-9,9 %; 26,2 %]) und 3 (ARD [95 % KI]: 4,6 % [-8,4 %; 28,5 %]) fort. Lediglich in Zyklus 4 war der Anteil der Patienten ohne bedeutende Übelkeit in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (ARD [95 % KI]: 1,1 % [-17,0 %; 25,6 %]). In keinem der genannten Zyklen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

NEPA wurde von der HEC-Subgruppe in NETU-10-29 ähnlich gut vertragen wie die freie Kombination aus Aprepitant und Palonosetron. Zwar wurde bei 62,7 % der Patienten im NEPA-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet und damit bei 10,7 % (95 % KI: -10,6 %; 31,7 %) mehr als im Aprepitant+Palonosetron-Arm, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch jedoch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 1,56 [0,61; 3,95], p=0,3506).

Wurden zudem nur solche UE in die Auswertung miteinbezogen, bei denen die Prüffärzte von einer ursächlichen Beziehung zur Studienmedikation ausgingen, so ist die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich (ARD [95 % KI]: -1,3 % [-18,7 %; 8,5 %]). Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,83 [0,15; 4,73], p=0,8359).

Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität traten im ersten Zyklus der Chemotherapie nur bei wenigen Patienten auf. Der absolute Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug -13,3 % (95 % KI: -32,8 %; 0,4 %) und war statistisch nicht signifikant (OR [95 % KI]: 0,29 [0,07; 1,09],  $p=0,0667$ ).

Die Ergebnisse der isolierten Betrachtung der unerwünschten Ereignisse im ersten Zyklus bestätigten sich in der Multizyklusanalyse, in der das Auftreten von UE, aggregiert über alle Chemotherapiezyklen, verglichen wurde. Sowohl die Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem UE (NEPA: 85,3 %, Aprepitant+Palonosetron: 88,0 %) als auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, bei dem eine ursächliche Beziehung zur Studienmedikation nicht ausgeschlossen werden konnte (NEPA: 13,3 %, Aprepitant+Palonosetron: 12,0 %), waren in der Multizyklusanalyse vergleichbar. Gleiches gilt auch für das Auftreten von UE schwerer Intensität in der Multizyklus-Extensionsphase (NEPA: 25,3 %, Aprepitant+Palonosetron: 36,0 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 nur sehr wenige auf, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (ARD [95 % KI]: -5,3 % [-22,4 %; 3,4 %] bzw. -1,9 % [-7,6 %; 1,3 %]).

Im ersten Chemotherapiezyklus traten in der HEC-Subgruppe in keinem der beiden Behandlungsarme Todesfälle auf, in der Multizyklus-Extensionsphase waren es insgesamt 4 Todesfälle (5,3 % der Patienten) unter NEPA und 1 Todesfall (4,0 % der Patienten) unter Aprepitant+Palonosetron.

Insgesamt erweist sich die Fixdosiskombination der Wirkstoffe Netupitant und Palonosetron als wirksames und sicheres Arzneimittel zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie. NEPA führt (in Kombination mit Dexamethason) zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung der Morbidität der CINV im Vergleich zur Kombination aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason. Insbesondere wurde das vollständige Ansprechen verbessert bzw. das Auftreten von Erbrechen in klinisch relevantem Ausmaß vermindert. Demgegenüber steht ein ausgeglichenes Sicherheitsprofil mit einer zur Kombination aus Aprepitant und Palonosetron vergleichbar hohen Rate unerwünschter Ereignisse.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

**4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

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

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 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 4-49: 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 4-50: 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 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum Zusatznutzen der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie basieren auf der Auswertung der HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29. Bei NETU-10-29 handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt-verblindete, nicht balancierte (3:1) und stratifizierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design. Stratifizierungskriterien waren die Emetogenität der Chemotherapie (MEC, HEC) und das Geschlecht (männlich, weiblich). Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von NEPA und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason.

Da es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) handelt, entspricht NETU-10-29 dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Nr. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weist NETU-10-29 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
- Lebensqualität:
  - *wurde in der Studie nicht erhoben*
- Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
- Mortalität:
  - Todesfälle

Bei dem Endpunkt "Vollständiges Ansprechen" handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt.

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-10-29 somit eine hohe Aussagekraft. Eingeschränkt wird die Aussagesicherheit jedoch durch die verhältnismäßig geringe Patientenzahl in der für die Nutzenbewertung relevanten HEC-Subgruppe der Studie.

#### **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 4-53 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie. Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Kombination aus Aprepitant, Palonosetron und Dexamethason.

Grundlage der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die präspezifizierte HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29.

Für die Bestimmung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des ersten Chemotherapiezyklus herangezogen, da in diesem Zyklus die Fallzahlen in den beiden Studienarmen am höchsten sind und somit die höchste Aussagesicherheit liefern. 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 die gesamte Phase der CINV umfasst, zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auch nur die Ergebnisse dieser Phase und nicht die der akuten oder verzögerten Phase herangezogen.

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von NEPA zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach hoch emetogener Chemotherapie

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
Vollständiges Ansprechen (Kein Erbrechen, kein Einsatz von Rescue-Medikation)	ARD: <b>26,1 %</b> [6,6 %; 46,0 %] OR: <b>3,87</b> [1,42; 10,56] p= <b>0,0082</b>	<b>Beträchtlich</b>
Kein Erbrechen	ARD: <b>24,9 %</b> [6,3 %; 44,9 %] OR: <b>4,04</b> [1,43; 11,40] p= <b>0,0084</b>	<b>Beträchtlich</b>
Kein Einsatz von Rescue-Medikation	ARD: <b>12,3 %</b> [-2,8 %; 31,9 %] OR: <b>2,48</b> [0,77; 8,01] p= <b>0,1285</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Keine bedeutende Übelkeit (VAS<25 mm)	ARD: <b>9,4 %</b> [-7,3 %; 29,8 %] OR: <b>1,73</b> [0,60; 4,96] p= <b>0,3080</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität	<i>In der Studie NETU-10-29 nicht erhoben</i>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup>	ARD: <b>10,7 %</b> [-10,6 %; 31,7 %] OR: <b>1,56</b> [0,61; 3,95] p= <b>0,3506</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup>	ARD: <b>-1,3 %</b> [-18,7 %; 8,5 %] OR: <b>0,83</b> [0,15; 4,73] p= <b>0,8539</b>	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität <sup>1</sup>	ARD: <b>-13,3 %</b> [-32,8 %; 0,4 %] OR: <b>0,29</b> [0,07; 1,09] p= <b>0,0667</b>	
Unerwünschte Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup>	<i>Es traten keine unerwünschten Ereignisse schwerer Intensität mit Beziehung zur Studienmedikation auf</i>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup>	ARD: <b>-5,3 %</b> [-22,4 %; 3,4 %] OR: <b>0,32</b> [0,04; 2,38] p= <b>0,2634</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation <sup>1</sup>	<i>Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit Beziehung zur Studienmedikation auf</i>	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse <sup>1</sup>	ARD: <b>-2,7 %</b> [-18,2 %; 4,0 %] OR: <b>0,33</b> [0,02; 5,42] p= <b>0,4345</b>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>

Mortalität		
Todesfälle	<i>Es traten keine Todesfälle im ersten Chemotherapiezyklus auf</i>	<b>Zusatznutzen/größerer Schaden nicht belegt</b>
<sup>1)</sup> Auswertung ohne PTs Erbrechen und Übelkeit ARD - Absolute Risikodifferenz, OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall		

### **Morbidität**

Der Einsatz der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (in Kombination mit Dexamethason) führt zu einer deutlichen und im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant, 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 HEC.

Insbesondere führt NEPA zu einer bedeutsamen und klinisch relevanten Vermeidung des schwerwiegenden Symptoms Erbrechen (erkennbar an der klinisch relevanten Verbesserung der Endpunkte "Vollständiges Ansprechen" und "Kein Erbrechen") und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

Auch in den Endpunkten "Kein Einsatz von Rescue-Medikation" und "Keine bedeutende Übelkeit" zeigte sich eine numerische Verbesserung der Ansprechrate durch NEPA, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Diese Beobachtung stützt zusätzlich die Annahme einer bisher nicht beobachteten Vermeidung schwerwiegender Symptome der Erkrankung durch den Einsatz von NEPA.

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

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität der Patienten wurde in Studie NETU-10-29 nicht erhoben. Es stehen demnach keine Daten zur Beurteilung der Lebensqualität in Anwendungsgebiet B zur Verfügung.

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

### **Nebenwirkungen**

NEPA erweist sich als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar in allen für die Nebenwirkungen ausgewerteten Endpunkten. Es lassen sich keine relevanten Unterschiede der Inzidenzraten von UE, SUE oder Therapieabbrüchen wegen UE zwischen den Therapiearmen feststellen.

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 HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 traten im ersten Chemotherapiezyklus keine Todesfälle 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-10-29 somit eine hohe Aussagekraft. Es haben sich darüber hinaus keine Hinweise ergeben, die gegen eine Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Eingeschränkt wird die Aussagesicherheit jedoch durch die verhältnismäßig geringe Patientenzahl in der für die Nutzenbewertung relevanten HEC-Subgruppe der Studie. Aus den vorgelegten Daten zur HEC-Subgruppe der Studie NETU-10-29 lässt sich somit ein **Anhaltspunkt** auf Zusatznutzen ableiten.

NEPA weist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Aprepitant und Palonosetron einen beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Morbidität auf. In den Endpunkten Lebensqualität, 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 **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von NEPA (in Kombination mit Dexamethason) in der Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach hoch 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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten, die zur Prävention akuter und verzögerter CINV, ausgelöst durch Cisplatin basierte HEC, mit einer Antiemese-Therapie behandelt werden	Anhaltspunkt 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.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>15</sup>, Molenberghs 2010<sup>16</sup>). 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 2006<sup>17</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>18</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

<sup>15</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>18</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien

Kurzbezeichnung	Zitat	Titel
NETU-10-29	[20-23]	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

#### 4.7 Referenzliste

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

1. 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](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](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. AbZ Pharma GmbH (2004): Dexamethason-CT 4 mg Tabletten / 8 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2013 [Zugriff: 27.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

6. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi<sup>®</sup> 500 Mikrogramm Weichkapseln; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. RIEMSER Pharma GmbH (2005): Aloxi<sup>®</sup> 250 Mikrogramm Injektionslösung; Fachinformation. Stand: April 2014 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Helsinn Healthcare SA (2013): PALO-10-01: 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. VERTRAULICH.
9. European Medicines Agency (2015): European Public Assessment Report - Akynzeo - International non-proprietary name: netupitant/palonosetron - Procedure No. EMEA/H/C/003728/0000.
10. European Medicines Agency (2011): Scientific Advice - Netupitant, Palonosetron. VERTRAULICH.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH (2003): Emend<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 19.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. 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
13. 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](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
14. 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.
15. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL (2006): Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. J Support Oncol; 4(1):35-41, 52.
16. 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](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
17. 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](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf).
18. 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](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Fingolimod - Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V. [Zugriff: 19.09.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004\\_Fingolimod\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
20. 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: 19.06.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376297>
21. 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: 19.06.2015. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023297-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023297-39)
22. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler C, Rizzi G, Rossi G, et al. (2014): A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Annals of Oncology*; 25(7):1333-9.
23. Helsinn Healthcare SA (2013): 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. VERTRAULICH.
24. Eastern Cooperative Oncology Group (2006): ECOG Performance Status. [Zugriff: 14.08.2014]. URL: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).
25. 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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>19</sup> 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 4-56 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid Medline <sup>®</sup> In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid Medline <sup>®</sup> Daily Update June 11 (für 12.06.2014) bzw. June 17, 2015 (für 18.06.2015)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [25]

#	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 4-57 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE 1974 to 2014 June 11 (12.06.2014) bzw. 2015 June 17 (18.06.2015)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [25]

#	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 4-58 (Anhang): Dokumentation der Recherche bei „The Cochrane Library“

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 18.06.2015
<b>Zeitsegment</b>	Keine zeitliche Einschränkung
<b>Suchfilter</b>	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**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### **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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-59 (Anhang): Dokumentation der Recherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
<b>Suchstrategie</b>	netupitant OR nepa or akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
<b>Treffer</b>	13 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-60 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
<b>Suchstrategie</b>	netupitant OR nepa or akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
<b>Treffer</b>	3 Studien (davon 1 Studie relevant)

Tabelle 4-61 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch">http://apps.who.int/trialsearch</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
<b>Suchstrategie</b>	netupitant OR nepa or akynzeo (Anmerkungen siehe unten)
<b>Treffer</b>	16 Treffer für 5 Studien (davon 2 Studien relevant; beide Einträge sind jedoch Verweise auf Clinicaltrials.gov- bzw. EU-CTR-Einträge)

Tabelle 4-62 (Anhang): Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.06.2014, Aktualisierung: 19.06.2015
<b>Suchstrategie</b>	netupitant (in "active substance") ODER nepa ("in active substance") ODER akynzeo ("in active substance") ODER akynzeo ("in title") (Anmerkungen siehe unten)
<b>Treffer</b>	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 sensitive 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**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

### **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 4-63 (Anhang): 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. Expert Opinion on Pharmacotherapy; 14(6):757-66.	A4
[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.	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**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

**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 4-64 (Anhang): Suche nach RCT - Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in Studienregistern)

Zitat	Studientitel	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
[1]	An Efficacy and Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01339260	A1
[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, 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	A1
<b>WHO ICTRP</b>			
-	A Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01376297	D
[1]	An Efficacy and Safety Study of Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Nausea and Vomiting	NCT01339260	A1/D
-	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	D
[14]	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	A1/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
<b>PharmNet.Bund</b>			
[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
-	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	D

[14]	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	A1/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-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: 16.04.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01339260>
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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003190-41)
  14. Helsinn Healthcare S. A. (2011): 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: 16.04.2015. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-016775-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016775-30)
  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](http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=5055)

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

#### **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 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NETU-10-29

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung von Sicherheit und Tolerabilität einer einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (300 mg/0,5 mg) in initialen und wiederholten Chemotherapiezyklen.</p> <p>Sekundäres Ziel der Studie war die Beschreibung der Wirksamkeit einer einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron (300 mg/0,5 mg) zusammen mit oralem Dexamethason während der akuten (0-24 Stunden), der verzögerten (25-120 Stunden) und der gesamten (0-120 Stunden) Phase initialer und wiederholter Chemotherapiezyklen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt-verblindete, nicht balancierte (3:1) und stratifizierte Studie im Double-Dummy- und Parallelgruppen-Design zur Untersuchung der Sicherheit und zur Beschreibung der Wirksamkeit der einmaligen oralen Anwendung der Fixdosiskombination aus 300 mg Netupitant und 0,5 mg Palonosetron zusammen mit Dexamethason im Vergleich zu einem antiemetischen Regimen mit Palonosetron, Aprepitant und Dexamethason unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit wiederholten Zyklen mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie.</p> <p>Auch wenn kein formaler Vergleich mit der randomisierten Kontrollgruppe (0,5 mg Palonosetron, 125/80 mg Aprepitant und Dexamethason) vorgesehen war, wurde die gleichzeitige Untersuchung einer Kontrollgruppe in der gleichen Patientenpopulation in der Studie durchgeführt, um unerwartete Sicherheitsbeobachtungen im Zusammenhang mit der Fixdosiskombination interpretieren zu helfen. Aus demselben Grund wurde Palonosetron als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist in der Vergleichsgruppe verwendet und somit die Anzahl möglicher Variablen, die das Ergebnis beeinflussen könnten, minimiert.</p> <p>Stratifizierungskriterien waren die Emetogenität der Chemotherapie (MEC, HEC) und das Geschlecht (männlich, weiblich).</p> <p>Die Patienten wurden an Tag 1 ihres ersten Chemotherapiezyklus vor Beginn der moderat oder hoch emetogenen Chemotherapie in unbalanciertem Design (3:1) auf die folgenden beiden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron als Fixdosiskombination und 12 mg Dexamethason oral an Tag 1 jedes Zyklus, bei HEC-Patienten gefolgt von 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4.</li> <li>• 125 mg Aprepitant, 0,5 mg Palonosetron und 12 mg Dexamethason jeweils oral an Tag 1 jedes Zyklus, bei HEC-Patienten gefolgt von 80 mg Aprepitant an den Tagen 2-3 und 8 mg Dexamethason an den Tagen 2-4</li> </ul> <p>Eine Obergrenze an Zyklen, die ein einzelner Patient durchlaufen konnte, wurde nicht festgelegt. Die Studie wurde beendet, nach dem der letzte aufgenommene Patient seine/ihre letzte geplante Chemotherapie erhalten hatte.</p> <p>Je Zyklus nahmen die Patienten entsprechend ihres Chemotherapiechemas für eine maximale Zeit von 2-5 Wochen an der Studie teil. Dieser Zeitraum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schloss eine Screening-Periode von bis zu 14 Tagen, eine Untersuchungsperiode von 6 (+2) Tagen, von denen 3 (bei MEC) oder 4 Tage (bei HEC) mit aktiver Behandlung waren, und eine Nachuntersuchung oder einen Telefonanruf 14 (-3) bis 21 (+2) Tage nach Tag 1 je nach Zeitplan des darauffolgenden Zeitplans mit ein.</p>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment 1 vom 29. November 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Definition von "postmenopausal" zum Einschluss der Bestätigung von konsistentem Alter und/oder FSH-Spiegeln.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Amendment 2 vom 14. Juli 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Begleittherapie-Abschnitts des Protokolls: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Um die Konsistenz mit den Ein-/Ausschlusskriterien sicherzustellen, wurde die Auflistung der untersagten Medikamente mit potentiell antiemetischem Effekt entfernt.</li> <li>○ Um eine Dexamethason-Therapie (oder jegliche systemische Kortikosteroidtherapie) ausschließlich bis zu einem Zeitraum von 48 Stunden vor Tag 1 zu erlauben. Bei Netupitant handelt es sich um einen moderaten CYP3A-Inhibitor, der dadurch den Metabolismus der Kortikosteroide, bei denen es sich um CYP3A4-Substrate handelt, beeinflusst. Um zu vermeiden, dass Patienten suprathérapeutischen Dosierungen von Dexamethason (oder jeglicher systemischer Kortikosteroide) ausgesetzt werden, wurde die relevante Dosierung, die zusammen mit NEPA angewendet wurde, reduziert. Daher war die Vorbehandlung mit oralem Dexamethason (oder jeglichem systemischen Kortikosteroid) nur bis zu 48 Stunden vor Tag 1 erlaubt, da das als zusätzliche Studienmedikation an Tag 1 verabreichte Dexamethason einen ausreichend starken antiemetischen Effekt hat.</li> <li>○ Um die mögliche Studienpopulation zu vergrößern, wurden nur Patienten mit diagnostiziertem Brustkrebs, die mit Cyclophosphamid und Doxorubicin oder Epirubicin behandelt wurden, von der Aufnahme ausgeschlossen.</li> <li>○ Um die Aussage von Ausschlusskriterium Nummer 9 zu konkretisieren, wurde der Abschnitt zu Begleittherapie aktualisiert.</li> </ul> </li> <li>• Aktualisierung des Protokolls zur Vergrößerung des Zeitfensters der fünften Untersuchung zu einem Zeitraum von Tag 14 (-3) bis Tag 21 (+2) um eine größere Flexibilität der Untersuchungen in der fünften Untersuchung zu ermöglichen.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>In diesem Zusammenhang wurden UE berücksichtigt, die mit Hilfe der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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> <p>Weitere, weniger relevante Änderungen des Studienprotokolls sind im Studienbericht enthalten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung.</li> <li>2. Männlich oder weiblich und 18 Jahre oder älter.</li> <li>3. Therapienaiv gegenüber zytotoxischer Chemotherapie. Vorherige biologische oder hormonale Therapie war erlaubt.</li> <li>4. Diagnose eines bösartigem Tumors</li> <li>5. Sofern wiederholte Chemotherapiezyklen geplant waren, war eine einmalige Dosis einer der folgenden Therapeutika an Tag 1 erlaubt: HEC: jegliche intravenöse Dosierung von Cisplatin, Mechlorethamin, Streptozocin, Cyclophosphamid <math>\geq 1.500 \text{ mg/m}^2</math>, Carmustin, Dacarbazin. MEC: jegliche intravenöse Dosierung von Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid i. v. (<math>&lt; 1.500 \text{ mg/m}^2</math>), Cytarabin i. v. (<math>&gt; 1 \text{ g/m}^2</math>), Azacidin, Alemtuzumab, Bendamustin oder Clofarabin.</li> <li>6. Sofern eine Kombinationstherapie geplant war, musste die gemäß der MASCC/ESMO-Leitlinie von 2010 am stärksten emetogene Substanz als erste an Tag 1 verabreicht werden. Die Infusion musste darüber</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hinaus innerhalb von 6 Stunden abgeschlossen sein.</p> <p>7. Sofern eine zusätzliche Behandlung mit Chemotherapeutika mit minimalem oder niedrigem emetogenen Potential geplant war, so konnten diese entweder an Tag 1 nach der stärksten emetogenen Substanz oder an irgendeinem darauffolgenden Tag verabreicht werden.</p> <p>8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0, 1 oder 2.</p> <p>9. Weibliche Patienten nur, wenn sie entweder:</p> <p>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> <p>oder</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der männliche Partner war bereits vor Aufnahme des weiblichen Patienten in die Studie steril und ist zudem der einzige Sexualpartner.</li> <li>• 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.</li> <li>• Intrauterine Systeme</li> <li>• Komplette Abstinenz vom Geschlechtsverkehr für zwei Wochen vor der Behandlung mit dem 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.</li> </ul> <p>10. Der hämatologische und metabolische Status musste ausreichend sein, um eine Chemotherapiebehandlung zu ermöglichen, und musste die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <p>a. Gesamtzahl Neutrophile <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> (in Standardeinheiten: <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>)</p> <p>b. Thrombozytenzahl <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> (in Standardeinheiten: <math>\geq 100,0 \times 10^9/l</math>)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x Obergrenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i>, ULN)</p> <p>d. Leberenzyme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ohne bekannte Lebermetastasen: Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 2,5</math> x ULN</li> <li>• Mit bekannten Lebermetastasen: AST und/oder ALT <math>\leq 5,0</math> x ULN</li> </ul> <p>e. Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math> mg/dl (in Standardeinheiten: <math>\leq 132,6</math> <math>\mu</math>mol/l) oder Kreatinin-Clearance <math>\geq 60</math> ml/min.</p> <p>11. Fähigkeit, die Studienprozeduren zu lesen, zu verstehen und ihnen zu folgen sowie das Patiententagebuch auszufüllen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bei weiblichen Patienten: schwanger oder stillend.</li> <li>2. Gegenwärtiger Drogenmissbrauch oder gegenwärtige Anzeichen von Alkoholmissbrauch</li> <li>3. Mit geplanter Behandlung mit entweder: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Cyclophosphamid i. v. (500-1.500 mg/m<sup>2</sup>) und Doxorubicin i. v. (<math>\geq 40</math> mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>b. Cyclophosphamid i. v. (500-1.500 mg/m<sup>2</sup>) und Epirubicin i. v. (<math>\geq 60</math> mg/m<sup>2</sup>)</li> </ol> </li> <li>4. Mit geplanter Behandlung mit hoch oder moderat emetogener Chemotherapie an den Tagen 1-5 nach der Anwendung des erlaubten moderat emetogenen Chemotherapie-Regimens.</li> <li>5. Aktive Infektion oder unkontrollierte Erkrankung (mit Ausnahme von Tumoren), bei denen die Verabreichung der Prüfmedikamente eine ungerechtfertigte Gefährdung des Patienten darstellt.</li> <li>6. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber 5-Rezeptorantagonisten (z. B. Palonosetron, Ondansetron, Granisetron, Dolasetron, Tropisetron, Ramosetron) oder gegenüber Dexamethason.</li> <li>7. Vorangehende Behandlung mit einem NK1-Rezeptorantagonisten (z. B. Aprepitant, Casopitant).</li> <li>8. Teilnahme an einer klinischen Studie, in der orales Netupitant zusammen mit Palonosetron verabreicht wurde.</li> <li>9. 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.</li> <li>10. 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; die Verabreichung von Dexamethason als Nicht-Studienmedikation war bei solchen Patienten erlaubt, bei denen eine Taxan-Behandlung geplant war).</li> <li>11. Geplante Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation.</li> <li>12. Geplante oder durchgeführte Anwendung jeglicher starker oder moderater Inhibitoren von CYP3A4 oder ihre Einnahme innerhalb eines Zeitraums von einer Woche vor Tag 1.</li> <li>13. Geplante Anwendung einer der folgenden CYP3A4-Substrate: Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Pimozid.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Geplante oder tatsächliche Anwendung eines CYP3A4-Induktors innerhalb von vier Wochen vor Tag 1.</p> <p>15. Vorgeschichte mit oder Veranlagung zu Erregungsleitungsabnormitäten mit Ausnahme von inkomplettem Rechtsschenkelblock.</p> <p>16. Vorgeschichte mit Risikofaktoren für Torsade de Point (Herzversagen, Hypokalämie, familiäre Vorgeschichte mit QT-Syndrom).</p> <p>17. Schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung einschließlich Myokardinfarkt innerhalb von drei Monaten vor Tag 1, instabile Angina Pectoris, bedeutende Klappen- oder Perikarderkrankungen, Vorgeschichte mit ventrikulärer Tachykardie, symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz der WHO-/NYHA-Klassen III-IV und schwerer, unkontrollierter arterieller Bluthochdruck.</p> <p>18. Jegliche Erkrankung oder jeglicher Zustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnten oder eine ungerechtfertigte Gefährdung des Patienten durch die Verabreichung des Prüfpräparats darstellen könnten.</p> <p>19. Gegenwärtiges medizinisches Leiden, das eine Dexamethason-Behandlung unmöglich machen würde, wie z. B. systemische Pilzinfektion oder unkontrollierte Diabetes.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen an der Studie 72 Studienzentren teil. Von diesen 72 Studienzentren nahmen 59 Zentren in 10 Ländern (Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Indien, Polen, Russland, Serbien, Ukraine und USA) Patienten in die Studie auf.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten konnten auf eine von zwei Gruppen randomisiert werden, das Randomisierungsverhältnis betrug 3:1:</p> <p><u>Gruppe 1</u> 300 mg Netupitant/0,5 mg Palonosetron als orale Fixdosiskombination, gegeben an Tag 1 (zusammen mit oralem Dexamethason)</p> <p><u>Gruppe 2</u> 125 mg Aprepitant oral und 0,5 mg Palonosetron oral an Tag 1 (zusammen mit oralem Dexamethason), gefolgt von 80 mg Aprepitant oral täglich an den Tagen 2 und 3 (mit oder Dexamethason, je nach Emetogenität des Chemotherapie-Regimen)</p> <p>Die Verabreichung von oralem Dexamethason erfolgte offen und war identisch in beiden Behandlungsgruppen. Das Behandlungsschema richtete sich nach der Emetogenität der Chemotherapie: HEC: 12 mg an Tag 1, gefolgt von 8 mg täglich an den Tagen 2-4 MEC: 12 mg an Tag 1</p> <p>NEPA (und Placebo für Aprepitant und Palonosetron) oder Aprepitant und Palonosetron (und Placebo für NEPA) (je drei Kapseln pro Behandlungsgruppe) wurden 60 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 oral verabreicht. Drei 4 mg-Tabletten mit Dexamethason wurden 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 oral verabreicht. An den Tagen 2 und 3 wurde morgens je eine Studienmedikationskapsel (entweder 80 mg Aprepitant oder Placebo) verabreicht. Zusätzlich sollten Patienten, die hoch emetogene Chemotherapie erhielten, je zwei 4 mg-Tabletten Dexamethason morgens an den Tagen 2-4 erhalten.</p>
6	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse war sekundäres Ziel der Studie.</p> <p>Die Wirksamkeitsendpunkte waren definiert als der Anteil der Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständigem Ansprechen (<i>complete response</i>, CR; definiert als keine emetische Episode und kein Einsatz von Rescue-Medikation) während der verzögerten, akuten und gesamten Phase.</li> <li>• Keine bedeutende Übelkeit (maximaler Wert auf der visuellen Analog-Skala (VAS) &lt;25 mm) während der verzögerten, akuten und gesamten Phase.</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Todesfälle</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b. Es wurden keine weiteren Änderungen der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ziel der Studie war die Charakterisierung und Quantifizierung des Sicherheitsprofils der Fixdosiskombination aus Netupitant und Palonosetron über einen ausreichend langen Zeitraum, der konsistent zum geplanten Einsatz des Medikaments ist. Für die Chemotherapieschemen, die in dieser Studie erlaubt waren, wurde hierfür eine Periode von 6 Zyklen identifiziert.</p> <p>Insgesamt war geplant 400 Patienten in einem 3:1-Verhältnis zu randomisieren, 300 Patienten (225 MEC, 75 HEC) auf die NEPA-Fixdosiskombination, 100 Patienten (75 MEC, 25 HEC) auf den Aprepitant und Palonosetron-Arm.</p> <p>Auch wenn formal kein Vergleich mit der randomisierten Kontrollgruppe vorgesehen war, so sollte sie dennoch in der Interpretation unvorhergesehener Sicherheitserkenntnisse im Zusammenhang mit NEPA helfen.</p> <p>Die Anzahl der randomisierten Patienten richtete sich nach der Schätzung der Anzahl der Patienten, die für mindestens 6 Zyklen mit NEPA behandelt werden würden. Ausgehend von der derzeitigen klinischen Praxis war zu erwarten, dass wenn 300 Patienten initial randomisiert und mit NEPA in Zyklus 1 behandelt würden, 100 Patienten auch noch in Zyklus 6 mit der Fixdosiskombination behandelt werden. Mit 100 Patienten, die in Zyklus 6 mit NEPA behandelt würden, konnte mit 95 %iger Konfidenz davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE), die nicht aufgetreten waren, nicht größer als 3 % ist.</p> <p>Sofern notwendig sollte eine Vergrößerung der Fallzahl dann durchgeführt werden, wenn die ursprünglich Anzahl von 400 randomisierten Patienten nicht ausreichend wäre, um 100 mit NEPA behandelte Patienten in Zyklus 6 sicherzustellen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Interimanalysen waren weder geplant, noch wurden welche durchgeführt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung der Patienten auf die Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines statischen, zentralen Blockrandomisierungsschemas, das nach Emetogenität der Chemotherapie (MEC, HEC) und Geschlecht stratifiziert wurde.</p> <p>Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen wurden in unbalanciertem Design (3:1) und anhand exakter Vorgaben mit Hilfe des Randomization-and-Trial-Supply-Management (RTSM)-Systems auf zwei Behandlungsgruppen verteilt. Auf das RTSM konnte entweder über Electronic-Data-Capture (EDC) oder ein Interaktives-Voice-Response-System (IVRS) zugegriffen werden. Insgesamt wurden vier Randomisierungslisten erstellt, je eine pro Kreuzklassifizierung nach Chemotherapie und Geschlecht.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe 8a
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <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. Die Nummer des ausgegebenen Kits wurde zudem an</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechender Stelle im eCRF vermerkt.
<b>10</b>	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
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung in der Studie sicherzustellen, wurden Placebo-Tabletten/Kapseln hergestellt, die in Farbe, Geruch und Erscheinung ähnlich waren.  Die Behandlung mit Dexamethason war nicht verblindet, aber in beiden Behandlungsgruppen identisch.
<b>12</b>	Statistische Methoden	Generelle Anmerkung: 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.
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Folgende Populationen wurden für die Auswertung definiert:  Sicherheitspopulation: alle Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Sicherheitsbeobachtung vorlag. Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich eingenommenen Medikation.  <i>Full analysis set (FAS)</i> -Population: alle randomisierten Patienten, die moderat oder hoch emetogene Chemotherapie und die Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.  <i>All patients randomized</i> -Population: alle randomisierten Patienten. Die Auswertung erfolgte entsprechend der ursprünglichen Randomisierung.  Demographische Angaben und Basiswertcharakteristika wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik für jeden Behandlungsarm dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse wurde auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt. Die Darstellung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Anzahl und Anteil der Patienten mit CR und mit keiner bedeutenden Übelkeit in der akuten, verzögerten und gesamten Phase sowie die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wurden je Zyklus und Chemotherapie-Emetogenität zusammengefasst. Für die Ansprechraten (nach der Wilson-Score-Methode) und die Unterschiede der Ansprechrate zwischen den Interventionen (nach Methode 10 von Newcombe) wurden 95 % Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Für den Einsatz von Rescue-Medikation sollte eine Häufigkeitentabelle, differenziert nach Behandlung, dargestellt werden.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Darstellung erfolgte mit Hilfe deskriptiver Statistik und vorwiegend durch die Analyse von unerwünschten Ereignissen, die im Behandlungszeitraum auftraten.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <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>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
<b>13a</b>	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	Siehe Flussdiagramm

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																	
	berücksichtigt wurden																																		
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>NEPA</th> <th>Aprepitant + Palonosetron</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Randomisierte Patienten</i></td> <td>309</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td><i>FAS</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eingeschlossen</td> <td>309</td> <td>103</td> </tr> <tr> <td>Ausgeschlossen</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Keine Chemotherapie erhalten</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Keine Studienmedikation erhalten</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><i>Sicherheit</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eingeschlossen</td> <td>308</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>Ausgeschlossen</td> <td></td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Keine Studienmedikation erhalten</td> <td></td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Population	NEPA	Aprepitant + Palonosetron	<i>Randomisierte Patienten</i>	309	104	<i>FAS</i>			Eingeschlossen	309	103	Ausgeschlossen	0	1	Keine Chemotherapie erhalten	-	1	Keine Studienmedikation erhalten	-	1	<i>Sicherheit</i>			Eingeschlossen	308	104	Ausgeschlossen		1	Keine Studienmedikation erhalten		1
Population	NEPA	Aprepitant + Palonosetron																																	
<i>Randomisierte Patienten</i>	309	104																																	
<i>FAS</i>																																			
Eingeschlossen	309	103																																	
Ausgeschlossen	0	1																																	
Keine Chemotherapie erhalten	-	1																																	
Keine Studienmedikation erhalten	-	1																																	
<i>Sicherheit</i>																																			
Eingeschlossen	308	104																																	
Ausgeschlossen		1																																	
Keine Studienmedikation erhalten		1																																	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																		
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient, der aufgenommen wurde: 20.07.2011 Letzter Patient, der die Studie beendete: 12.07.2012																																	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.																																	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>																																			

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

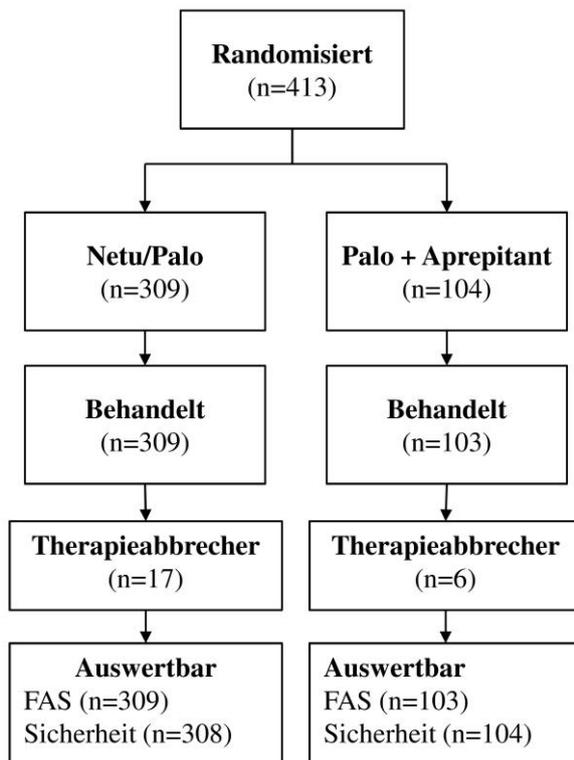


Abbildung 4-2 (Anhang): Patientenfluss in Studie NETU-10-29

Ein Patient in der Kontrollgruppe hatte Studienmedikation erhalten, durchlief jedoch keinen Chemotherapie-Zyklus und wurde somit nicht in der FAS ausgewertet.

**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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NETU-10-29

**Studie: NETU-10-29**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht samt Appendices [23]	A
Registereintrag EU-CTR [21]	B
Registereintrag Clinicaltrials.gov [20]	C
Gralla et al. 2014 [22]	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: Keine bedeutende 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       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: Kein Erbrechen**

**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       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       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: Unerwünschte 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 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 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 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 wegen 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 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: 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 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.

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 zu 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:

---

---