

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Panobinostat (Farydak<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 4 A**

*Multiples Myelom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	37
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	46
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	47
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	48
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	52
4.3.1.3.1.3 Ansprechrate – RCT.....	58
4.3.1.3.1.4 Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression – RCT.....	62
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	65

4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	71
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	75
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	76
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	78
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	78
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	79
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	82
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	82
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	83
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	83
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	83
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	85
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	85
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	86
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	86
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	86
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	87
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	87
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	87
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	87
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	88
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	90
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	90
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	90
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	90
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	91
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	91
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien .....	92
4.7	Referenzliste .....	92
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>97</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .....</b>		<b>101</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>104</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) .....</b>		<b>105</b>

**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 119**  
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 137**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien .....	19
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD).....	42
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vorthherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD).....	43
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ .....	49
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ .....	53
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechrate“ .....	58
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ .....	62
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ .....	66
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Relevante Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ...	71
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	79
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	80
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	81
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	83
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	84
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	86
Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	90
Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PANORAMA-1 .....	120
Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PANORAMA-2 .....	131
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-1 .....	138
Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-2 .....	148

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Panobinostat..	37
Abbildung 3: Behandlungsschema mit Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason in Zyklus 1 bis 8 je 21 Tage und 9 bis 12 je 42 Tage der PANORAMA-1-Studie.....	44
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-1-Subpopulation: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD; zweiter Datenschnitt 18. August 2014; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 1) .....	51
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-2; Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2-1.4) .....	51
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-1-Subpopulation: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 2).....	56
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-2; Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2-1.2.1) .....	56
Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“: Gesamtscore des EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status) für die PANORAMA-1-Gesamtstudienpopulation (oben: MW±SE, unten: MW±SD; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 3) .....	73
Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“: Gesamtscore des EORTC-QLQ-MY20 (Disease Symptom Score) für die PANORAMA-1-Gesamtstudienpopulation (oben: MW±SE, unten: MW±SD; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 4) .....	74

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ANZ	Absolute Anzahl der Neutrophilen
AST	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
BP	Behandlungsphase
BTZ	Bortezomib
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEX	Dexamethason
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Ansprechdauer (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreie Überlebensrate
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUCTR	EU Clinical Trial Registry
FAS	Full Analysis Set
FPFV	First Patient First Visit
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (=ALT)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMiD	Immunomodulatory Drugs (eingetragenes Warenzeichen IMiD®)

IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice System
IXRS	Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
LLN	Untere Grenze des Normbereichs (Lower Limit of Normal)
LPLV	Last Patient Last Visit
LS	Leistungsstatus
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mEBMT	Modified Criteria of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplant
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiples Myelom
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
mRR	minimale Ansprechrate (minimal Response Rate)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
n. b.	nicht bestimmbar
n.z.	Nicht zutreffend
NC	Keine Veränderung (No Change)
nCR	Nahezu vollständiges Ansprechen (nearly Complete Response)
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAN	Panobinostat
PBO	Placebo
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)

PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protocol
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
rrMM	Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom
SAF	Sicherheitspopulation (Safety Population)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Zeit bis zur Progression (Time To Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsbehörde (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**

Mit dem vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat dargestellt. Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben (1).

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Panobinostat im Jahr 2012 den Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V) (3). Für die Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Panobinostat ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt. In der aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie PANORAMA-1 wurde Panobinostat (PAN) in Kombination mit Bortezomib (BTZ) und Dexamethason (DEX) mit der Kombination von BTZ und DEX verglichen (4). Ergänzend wurde in der zweiten im Zulassungsverfahren eingereichten Studie PANORAMA-2 die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat an Patienten mit rrMM untersucht, die refraktär gegenüber der Therapie mit Bortezomib waren (5).

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet und werden im Dossier dargestellt:

---

##### **Endpunkt**

---

- Gesamtüberleben (OS)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß modifizierter EBMT-Kriterien (mEBMT)
  - Ansprechrate gemäß modifizierter EBMT-Kriterien (mEBMT)
  - Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
-

## Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurden die beiden Zulassungsstudien des pharmazeutischen Unternehmers (PANORAMA-1 und PANORAMA-2) herangezogen. Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de) sowie [www.who.int/ictip](http://www.who.int/ictip)) sowie eine bibliografische Recherche ergaben keine weiteren relevanten Studien.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nach der formulierten Fragestellung zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat (Farydak<sup>®</sup>) wurden für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkt, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp.

Studienpopulation: Die Studien mussten an erwachsenen Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Multiplen Myelom (rrMM) durchgeführt worden sein, die bereits mit mindestens zwei Therapielinien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorischen Substanz, vorbehandelt waren.

Behandlung: Als Intervention relevant war Panobinostat ausschließlich in Anwendung gemäß Zulassung (1x täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus und in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason).

Endpunkte: Es mussten Endpunktdaten zur Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sein. Patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, MM-bedingte Todesfälle oder Todesfälle insgesamt, die Therapieansprechrates, die behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression sowie unerwünschte Ereignisse. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte durch erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente erfasst worden sein.

Studientyp und -dauer: Relevant waren prospektive interventionelle Studien von ausreichender Dauer zur Bewertung der Wirksamkeit. Kurzzeitstudien (z. B. zur Dosisfindung) wurden nicht berücksichtigt. Die Studiendaten mussten als Volltextpublikation oder in Form eines Studienberichts vorliegen.

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

In die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Panobinostat wurden eine vergleichende zweiarmige randomisierte doppelblinde Studie der Evidenzstufe 1b (PANORAMA-1) sowie eine interventionelle, einarmige Zulassungsstudie (PANORAMA-2) eingeschlossen. Da eine Kontrollgruppe fehlt, ist das Evidenzniveau der Studie PANORAMA-2 grundsätzlich niedriger. PANORAMA-2 liefert dennoch wertvolle ergänzende Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat für die Subgruppe von Patienten innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, die auf die letzte Vortherapie mit Bortezomib nicht angesprochen haben, d. h. Bortezomib-refraktär sind.

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 sind für das zu bewertende Anwendungsgebiet aufgrund der Population, Fallzahl, der Art der Intervention, der Wahl der Endpunkte und der Studiendauer relevant. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der für das zugelassene Anwendungsgebiet maximal repräsentativen Subpopulation der PANORAMA-1-Studie (erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben) sowie der Ergebnisse der PANORAMA-2-Studie vorgenommen. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 war sowohl studienspezifisch als auch größtenteils endpunktspezifisch niedrig, die Ergebnisqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide. Die post-hoc durchgeführte Subpopulationsauswertung der PANORAMA-1-Studienergebnisse repräsentiert bestmöglich die Population im zugelassenen Anwendungsgebiet von Panobinostat (Farydak®). In den beiden klinischen Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist damit für die valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat bei Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet (erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben) uneingeschränkt geeignet.

Die Ergebnisse der Studie PANORAMA-2 erlauben zusätzlich eine differenziertere Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat bei Patienten mit rrMM, die Bortezomib-refraktär sind. Diese Patienten sind eine Subgruppe innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Panobinostat (Farydak®), für die eine spezielle Therapiesituation vorliegt in der ein besonders hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung des rrMM besteht. PANORAMA-2 liefert wertvolle zusätzliche Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Panobinostat bei Bortezomib-refraktären Patienten mit rrMM.

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

**Gesamtüberleben:** Für die zulassungskonforme Subpopulation der Studie PANORAMA-1 (N=147) liegen für das Gesamtüberleben vorläufige Ergebnisse aus der zweiten Zwischenauswertung vor (2. Datenschnitt vom 18. August 2014). Es wurden 92 Todesfälle beobachtet, davon 43 in der Behandlungsgruppe unter PAN+BTZ+DEX und 49 in der BTZ+DEX-Gruppe. Die mediane Überlebensdauer in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe lag bei 26,12 Monaten und in der BTZ+DEX-Behandlungsgruppe bei 19,52 Monaten (HR = 0,84; 95 %-KI [0,55; 1,28]). Bei Bortezomib-refraktären Patienten (Studie PANORAMA-2) lag das

mediane Gesamtüberleben unter PAN+BTZ+DEX-Therapie bei 534 Tagen (95 %-KI [329,0; 767,0]), d. h. bei knapp 18 Monaten.

**Progressionsfreies Überleben:** In der zulassungskonformen Subpopulation der PANORAMA-1-Studie lag die mediane Zeitspanne bis zur Progression bei 12,48 Monaten (95 %-KI [7,26; 14,03]) im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und bei 4,70 Monaten (95 %-KI [3,71; 6,05]) im BTZ+DEX-Studienarm (HR 0,47; 95 %-KI [0,31; 0,72];  $p = 0,0003$ ). Bei Bortezomib-refraktären Patienten in der PANORAMA-2-Studie lag das mediane PFS bei 164 Tagen (95 %-KI [107,0; 204,0]), d. h. bei knapp 5,5 Monaten. Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet für Patienten signifikant mehr Monate ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen.

**Ansprechrates:** In der zulassungskonformen Subpopulation der PANORAMA-1-Studie erreichte unter PAN+BTZ+DEX insgesamt eine beträchtlich größere Anzahl an Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein Therapieansprechen, bei dem diese frei von neuen klinischen Symptomen des MM geblieben waren. Unter PAN+BTZ+DEX sprachen 21,9 % der Patienten komplett (CR) oder nahezu komplett (nCR) auf die Behandlung an. In der Behandlungsgruppe unter BTZ+DEX waren dies 8,1 % ( $p = 0,023$ ). Der Anteil der Patienten mit einem CR lag unter PAN+BTZ+DEX bei 8,2 % (BTZ+DEX: 0 %). Ein nCR erreichten unter PAN+BTZ+DEX 13,7 % (BTZ+DEX: 8,1 %). Die Gesamtansprechrates (ORR) aus CR, nCR und teilweisem Ansprechen (PR) lag für Patienten unter PAN+BTZ+DEX bei 58,9 % (BTZ+DEX: 39,2 %;  $p = 0,017$ ). Bei Bortezomib-refraktären Patienten in der PANORAMA-2-Studie betrug die Gesamtansprechrates unter PAN+BTZ+DEX-Therapie 34,5 %.

**Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 war die mediane Behandlungsdauer im PAN+BTZ+DEX-Studienarm mit 4,45 Monaten deutlich kürzer als das erreichte PFS (Median: 12,48 Monate). Im BTZ+DEX-Studienarm war die mediane Behandlungsdauer mit 4,76 Monaten nahezu identisch mit der Dauer des PFS (Median: 4,70 Monate). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug die mediane Behandlungsdauer unter PAN+BTZ+DEX-Therapie umgerechnet circa 4,57 Monate bei einem erreichten PFS von median 5,39 Monaten.

**Unerwünschte Ereignisse:** In der zulassungskonformen PANORAMA-1-Subpopulation traten unter PAN+BTZ+DEX  $n = 5$  (6,9 %) Todesfälle auf (BTZ+DEX:  $n = 5$ ; 6,8 %). Nahezu alle Patienten beider Behandlungsgruppen hatten im Laufe der Studie ein UE, 100 % unter PAN+BTZ+DEX und 98,6 % unter BTZ+DEX (RR = 1,01; 95%-KI [0,99; 1,04]). SUE wurden für 59,7 % der Patienten unter PAN+BTZ+DEX und für 52,1 % unter BTZ+DEX berichtet (RR = 1,15; 95%-KI [0,86; 1,53]). Die Häufigkeit von UE 3. oder 4. Grades lag unter PAN+BTZ+DEX bei 98,6 % und unter BTZ+DEX bei 84,9 % (RR = 1,16; 95%-KI [1,05; 1,28]). Die Behandlung wurde bei 31,9 % unter PAN+BTZ+DEX aufgrund von UE und bei 17,8 % unter BTZ+DEX abgebrochen (RR = 1,79; 95%-KI [0,99; 3,26]). Die Rate an Behandlungsabbrüchen in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe lag mit 31,9 % im Bereich dessen, was auch in Zulassungsstudien für BTZ (37 %) beobachtet wurde (6). Die Ergebnisse aus der

Studie PANORAMA-2 stimmen weitgehend mit den Ergebnissen für den PAN+BTZ+DEX-Arm der PANORAMA-1-Studie überein.

Die Sicherheitsdaten der PANORAMA-1-Subpopulation sind überdies im Einklang mit den Ergebnissen zum Sicherheitsprofil aus der PANORAMA-1-Gesamtpopulation (n=768). Typische UE, die unter Behandlung des MM auftreten, waren unter Dreifachkombination häufiger als unter Zweifachkombination. Die unter der Therapie mit Panobinostat beobachteten unerwünschten Ereignisse waren bekannt, traten überwiegend nur vorübergehend auf und werden als kontrollier- und behandelbar eingestuft. In den Studien zu Panobinostat wurden keine neuen, bisher unbekanntem UE berichtet. Die aufgetretenen UE sind im Kontext eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums bei rMM und der für diese Therapiesituation verfügbaren Therapieoptionen zu bewerten. Entsprechend ist eine höhere Anzahl von UE, SUE und UE-bedingten Therapieabbrüchen unter einer Dreifachkombinationsbehandlung nicht unerwartet. Dass die Häufigkeit von UE von der Kombinationsgabe mit beeinflusst wird, lässt sich auch daran erkennen, dass die beobachtete Häufigkeit von UE in der zweiten Behandlungsphase der Kombinationstherapie mit PAN+BTZ+DEX für die PANORAMA-1-Gesamtpopulation deutlich rückläufig war. Gemäß der zugelassenen Anwendung von Panobinostat (Farydak<sup>®</sup>) brauchen BTZ und DEX dann nur noch halb so häufig appliziert zu werden.

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

#### **Zusatznutzen**

Panobinostat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung von Panobinostat als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens der Kombination von PAN+BTZ+DEX bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bewertet, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten hatten. Die Aussagekraft der Bewertung maßgeblich zugrundeliegenden randomisierten, aktiv-kontrollierten PANORAMA-1-Studie sowie der interventionellen PANORAMA-2-Studie ist grundsätzlich hoch und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der PANORAMA-1-Studie ergibt sich das Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Panobinostat für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich**. Die Ergebnisse der PANORAMA-2-Studie zeigen ergänzend für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib sind, ebenfalls einen **beträchtlichen** patientenrelevanten Zusatznutzen von Panobinostat in dieser Therapiesituation. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß §5 Abs. 7, AM-NutzenV vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird. Dies meint insbesondere die Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

Unter PAN+BTZ+DEX zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation von PANORAMA-1 ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Median: 12,48 Monate) und Gesamtüberleben (Median: 26,12 Monate). Mit der Kombination von PAN+BTZ+DEX erreichten Patienten häufig ein komplettes oder nahezu komplettes Therapieansprechen (21,9 %), d. h. sie waren frei von MM-spezifischen schweren Symptomen, wie lytische Knochenläsionen und Weichteilplasmozytome. Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet demnach für Patienten zusätzliche Monate ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen. Patienten profitieren zudem von einer verlängerten behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression: unter der Behandlung mit PAN+BTZ+DEX lag die mediane Behandlungsdauer bei 4,45 Monaten bei einem erzielten PFS von median 12,48 Monaten.

Die PANORAMA-2-Studie zeigt Behandlungsergebnisse zur Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib sind. Bei dieser besonders gravierenderen Therapiesituation und schlechteren individuellen Prognose profitieren diese Patienten unter der Therapie mit PAN+BTZ+DEX von einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,5 Monaten und einer Gesamtüberlebensdauer von im Median knapp 18 Monaten. Bei über einem Drittel der Patienten (34,5 %) wurde in dieser BTZ-refraktären Therapiesituation unter PAN+BTZ+DEX ein Therapieansprechen erreicht.

Die in den Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 beschriebenen Nebenwirkungen sind für Patienten unter Therapie des rrMM nicht unerwartet. Die möglichen Ereignisse sind bekannt. Patienten sollten daher während der Behandlung adäquat hinsichtlich der potenziellen UE überwacht werden. Bei Auftreten können entsprechende therapeutische Maßnahmen oder eine Dosisanpassung von Panobinostat bzw Bortezomib eingeleitet werden, gemäß der Fachinformation zu Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Bei kontrollierbaren Nebenwirkungen ist daher ein relevanter **medizinischer Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** für Patienten mit MM in der rezidierten und refraktären Therapiesituation gegeben, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

## 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 es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat (PAN) in Kombination mit Bortezomib (BTZ) und Dexamethason (DEX) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, zu bewerten. (1). Panobinostat hat gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ erhalten. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Panobinostat nicht zu benennen. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt und erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtüberleben“, „progressionsfreies Überleben“, „Therapieansprechen“, „behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „unerwünschte Ereignisse“.

Zwecks aussagekräftiger Bewertung wurde eine Subpopulationsauswertung der Zulassungsstudie PANORAMA-1 durchgeführt, die die Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) bestmöglich repräsentiert, d. h. post-hoc

ausgewertet wurden Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Die Population der PANORAMA-2-Studie liegt innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets und wird daher gesamt dargestellt.

#### 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.*

Nach der formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat wurden für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung folgende Informationen berücksichtigt:

- Patientenpopulation,
- Intervention,
- Endpunkte,
- Studientyp,
- Studiendauer
- Dokumentationstyp.

Die jeweils angewendeten Kriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom (rrMM), die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	Patienten mit anderer Erkrankung als einem MM bzw. Patienten, die gemäß Zulassung nicht für die Behandlung mit Panobinostat in Frage kommen.
Intervention	Panobinostat ausschließlich in Anwendung gemäß Zulassung, 1x täglich an den Tagen 1, 3, 5, 8, 10 und 12 eines 21-tägigen Zyklus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.	Andere Therapierinterventionen und -regime.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine
Endpunkte	<p>Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben</li> <li>- Progressionsfreies Überleben</li> <li>- MM-bedingte Todesfälle</li> <li>- Todesfälle insgesamt</li> </ul> <p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressionsfreies Überleben</li> <li>- Ansprechrate</li> <li>- Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsbögen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patienten oder Ärzte (z. B. Patientenfragebögen QLQ-C30 oder QLQ-MY20).</li> </ul>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientypen	Prospektive interventionelle Studien	Dosisfindungsstudien, nicht-interventionelle Studien
Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung.
Dokumentationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor)

### 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.*

Um relevante Studien zu PAN+BTZ+DEX zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Die Cochrane Database of Systematic Reviews wurde ab 2005 durchsucht, das entspricht aufgrund der regelmäßigen Aktualisierung der vorhandenen Reviews einer vollständigen Suche. Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Juli 2015 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](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.*

In den öffentlichen Studienregistern [clinicaltrials \(www.clinicaltrials.gov\)](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)) wurde nach klinischen Studien mit Panobinostat analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung abschließend bewertet.

#### **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.*

Das Verzerrungspotenzial der selektierten Studien wurde folgendermaßen beurteilt: Zunächst wurde für die Bewertung der Studien das Verzerrungspotenzial anhand der endpunktübergreifenden Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Weiterhin wurden die endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen ab.

## 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>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</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.*

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT- bzw. des TREND-Statements. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen. Die ausführliche Darstellung pro Item findet sich in Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten*

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</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>3</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.

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

### **Patientencharakteristika**

Die im Folgenden beschriebenen PANORAMA-1-Studienergebnisse basieren auf einer Auswertung der Subpopulation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Dieses Auswertungskollektiv entspricht der Patientenpopulation, für deren Behandlung Panobinostat zugelassen ist. Die angeführten Ergebnisse sind somit für die Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat im zugelassenen Anwendungsgebiet bestmöglich repräsentativ und maßgeblich geeignet. Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie sind dem Studienbericht zu entnehmen (7).

Die PANORAMA-2-Studienergebnisse werden basierend auf der Gesamtpopulation der Studie präsentiert, da diese innerhalb des zulassungsrelevanten Anwendungsgebiets liegt.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 werden folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergewicht
- Erkrankungsdauer
- Schweregrad der Erkrankung (ECOG Performance Status, ISS Staging)
- MM-Klassifikation
- Vorangegangene Stammzelltherapie
- Art der vorherigen Therapielinien
- Art der letzten Therapielinie
- Anzahl der bisherigen Therapielinien

### **Endpunkte**

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte herangezogen, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt. Dabei sind die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Das **Gesamtüberleben** (OS) wird als Endpunkt der Mortalität dargestellt. Erfasst wird dabei die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Der Endpunkt **Progressionsfreie Überleben** (PFS) wird gemäß der **mEBMT-Kriterien** dargestellt. Dieses ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Tod. Als weiterer Endpunkt wird das **Therapieansprechen** als Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) bzw. nahezu komplettem Ansprechen (nCR) sowie die Gesamtansprechrates (OOR) berichtet. Die klinischen Daten zur Morbidität werden weiter ergänzt durch Angaben zur **behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression** sowie zur **Sicherheit und Verträglichkeit** von Panobinostat. Zur Bewertung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (QoL) werden Ergebnisse aus den Erhebungsbögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 herangezogen.

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie folgt:

Bei der **Mortalität** handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das **Gesamtüberleben** berichtet. Es ist definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (8). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als Therapieziel in der Onkologie (9). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Das **progressionsfreie Überleben (PFS)** ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Tod. Das Ereignis „Progression“ wurde beim Multiplen Myelom im Abschlussbericht zur Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation bereits durch das IQWiG als patientenrelevantes Ereignis beschrieben (10). Die Progression wurde über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (mEBMT) operationalisiert (11). Diese Kriterien bewerten zur Beurteilung des Therapieerfolgs die wesentlichen klinischen Symptome und Parameter: die Veränderungen der Anzahl und Größe lytischer Knochenläsionen, die Größenveränderung beim Weichteilplasmozytom, die Konzentration der M-Proteine, den Anteil der Plasmazellen im Knochenmark und die Hyperkalzämie. Das PFS drückt somit die für den Patienten relevante Freiheit von typischen klinischen Symptomen aus. Daneben ist das PFS auch ein Prädiktor für das Gesamtüberleben. Felix et al. (12) konnten zeigen, dass das PFS bei Patienten mit MM signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert (Korrelationskoeffizient 0,75;  $p < 0,0001$ ). Die Autoren beschreiben eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat.

Als **Therapieansprechrates** war der Anteil der Patienten definiert, bei denen unter Therapie eine vollständige oder nahezu vollständige Erkrankungsremission erreicht werden konnte. Die Remission wurde dabei über die international verwendeten mEBMT-Kriterien

operationalisiert. Komplettes (CR) oder nahezu komplettes (nCR) Therapieansprechen war demnach erreicht bei vollständigem Fehlen von Weichteilplasmozytomen, dem gleichzeitigen Ausbleiben von Skelettkomplikationen (unter Betrachtung von Anzahl und Größe lytischer Knochenläsionen), einem niedrigen Anteil an Plasmazellen im Knochenmark sowie einer Normalisierung der Hyperkalzämie. Das komplette Therapieansprechen (CR) bedeutete zusätzlich das wiederholte Ausbleiben des Nachweises von M-Proteinen im Serum. Multiple Läsionen verursachen Knochenschmerzen und pathologische Frakturen (13). Knochenläsionen sind eine typische klinische Symptomatik des MM und betreffen ungefähr die Hälfte der Patienten (14-16). Die Therapieansprechrate in Form des CR oder nCR bildet somit den Anteil der Patienten ab, bei denen typische und relevante klinische Komplikationen ausbleiben. Das CR wird außerdem als weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den langfristigen Behandlungserfolg diskutiert (17).

**Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression:** Die behandlungsfreie Zeit nach Beendigung einer Therapielinie bei ausbleibender Erkrankungsprogression und Behandlungspflicht ist patientenrelevant. Alle für die Standardtherapie verfügbaren kausalen Therapieoptionen für Patienten mit rrMM sind potenziell toxisch und meist mit klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen einhergehend. Die Belastung und Beeinträchtigung der Patienten durch Therapienebenwirkungen kann immens sein (18-21). Ein möglichst langes therapiefreies Intervall bei gleichzeitig ausbleibender Erkrankungsprogression, d.h. keiner Notwendigkeit für den Beginn einer weiteren Folgetherapie, ist daher für den Patienten relevant. Je kürzer die Behandlung und je länger der dabei erzielte nachhaltige Therapieeffekt ohne Notwendigkeit für eine Folgetherapie ist, umso länger entfällt für den Patienten die Belastung durch behandlungsbedingte Nebenwirkungen. und infolgedessen die mögliche Beeinträchtigung seiner Lebensqualität (22).

**Unerwünschte Ereignisse:** Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtinzidenz der UE und SUE sowie der Studienabbrüche aufgrund von UE berichtet. Ergänzt wird die Darstellung um die Häufigkeit und den Schweregrad relevanter unerwünschter Ereignisse nach CTC (Common Toxicity Grade).

Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Sie kann mittels validierter Fragebogeninstrumente verlässlich erhoben und quantitativ erfasst werden. Die in den Zulassungsstudien mit Panobinostat zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzten generischen und erkrankungsspezifischen Fragebögen sind nachfolgend aufgeführt:

- EORTC QLQ-C30: Der Fragebogen QLQ-C30 wurde von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) entwickelt und validiert (23), unter anderem auch innerhalb der Indikation des MM (24). Er erfasst die Lebensqualität von Krebspatienten anhand einer Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bzw. zur Lebensqualität in verschiedenen Funktionsbereichen (Physis, Rolle, Kognition, emotionale und soziale Funktion). Zusätzlich werden Symptome von Tumorpatienten, wie Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit,

Obstipation und Diarrhö, sowie mögliche finanzielle Schwierigkeiten abgefragt. Ergebnisse des Fragebogens werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Als relevante Verschlechterung wird eine individuelle Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands / der Lebensqualität von 5 Punkten gegenüber dem Studienbeginn angenommen (25, 26). Andere Untersuchungen gehen von einer relevanten Veränderung erst ab einer Verbesserung von 8 Punkten bzw. einer Verschlechterung von 12 Punkten aus (24).

- EORTC QLQ-MY20: Der QLQ-MY20 ist ein erkrankungsspezifischer Fragebogen, der speziell zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom entwickelt und validiert wurde (27). Er wird in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet und besteht aus 20 Elementen, die in vier Dimensionen eingeordnet werden: Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte, soziale Unterstützung und Zukunftsperspektive. Ergebnisse des Fragebogens werden wie beim QLQ-C30 auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Ein Anstieg um mindestens 5 Punkte bei der Dimension „Krankheitssymptome“ wird als relevant beschrieben (25, 26).

#### 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>4</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

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

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</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>6</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.*

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Untersuchungen zur Robustheit der Ergebnisse aus Meta-Analysen waren daher nicht notwendig.

---

<sup>5</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>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Auf Ebene der Einzelstudie PANORAMA-1 wurden für die ursprüngliche Studiengesamtpopulation verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese sind im Studienbericht dargestellt. Dies war im Speziellen eine Auswertung des primären Endpunkts PFS auf Basis der Per-Protocol-Population. Zusätzlich zur Bewertung durch den Prüfarzt wurde das PFS als Sensitivitätsanalyse auf Basis der Bewertung durch ein unabhängiges Review-Komitee analysiert. In weiteren Sensitivitätsanalysen wurden die statistischen Auswertungen zum PFS mit unterschiedlichen Ersetzungsverfahren für fehlende Werte reproduziert. Da die Gesamtstudienpopulation jedoch nicht repräsentativ für das letztlich zugelassene Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) ist, wurde im vorliegenden Dossier auf eine Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet. Stattdessen werden zur Nutzenbewertung für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse der repräsentativen Subpopulationsanalyse der PANORAMA-1 Daten angeführt.

Für die Studie PANORAMA-2 ist eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts (Gesamtansprechrates) auf Basis der Per-Protocol-Population im Studienbericht dargestellt.

#### 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-Regressions- 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.*

Das in der EU zugelassene Anwendungsgebiet von Panobinostat stellt eine Subpopulation der PANORAMA-1-Studienpopulation dar. Zur Erreichung der maximal möglichen Aussagekraft bei der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat wurde post-hoc für alle patientenrelevanten Endpunkte eine Analyse der PANORAMA-1-Daten auf Basis der Subpopulation durchgeführt, die das zugelassene Anwendungsgebiet bestmöglich repräsentiert. Deren Ergebnisse sind im Dossier als Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat im zugelassenen Anwendungsgebiet dargestellt. Aufgrund der eingeschränkten Größe der zulassungs-konformen Subpopulation wurden für diese keine weiteren Subgruppen analysiert.

#### 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>7</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>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</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

<sup>7</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>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</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 Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</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.*

Im Dossier werden keine Ergebnisse eines indirekten Vergleichs angeführt.

---

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</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 in den Abschnitten 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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) <sup>a</sup>	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PANORAMA-1 CLBH589D2308	ja	ja	abgeschlossen <sup>b</sup>	Behandlungsphase bis zu 48 Wochen	PAN+BTZ+DEX PBO+BTZ+DEX
PANORAMA-2 CLBH589DUS71	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase bis zu 48 Wochen	PAN+BTZ+DEX
CLBH589D1201	ja (Japan)	ja	laufend	Behandlungsphase bis zu 24 Wochen	PAN+BTZ+DEX
CLBH589D2001X	nein	ja	laufend	Bis zur Markteinführung	PAN+BTZ+DEX
CLBH589B2203	ja	ja	abgeschlossen	Nicht definiert; max. Behandlungsdauer 28,5 Monate	PAN
CLBH589B2207	ja	ja	abgeschlossen	Behandlungsphase bis zu 48 Wochen	PAN+BTZ+/- DEX

PAN: Panobinostat; BTZ: Bortezomib; DEX: Dexamethason; PBO: Placebo  
a: Entsprechend den Angaben in der Verfahrensordnung wurden alle Studien, deren Studienberichte in den Abschnitten 2.7.3, 2.7.4, 5.2 und 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, als Zulassungsstudien gekennzeichnet.  
b: PANORAMA-1 befindet sich in der derzeit laufenden Nachbeobachtungsphase zur weiteren Erfassung des Gesamtüberlebens. Die Phase unter Studienbehandlung ist abgeschlossen.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 09. September 2015 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLBH589B2203	Behandlungsregime (Monotherapie) entspricht nicht der Zulassung von Panobinostat.
CLBH589DB1201	Laufende Studie.
CLBH589D2001X	Laufende Studie
CLBH589B2207	Dosisfindungsstudie

#### 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.*

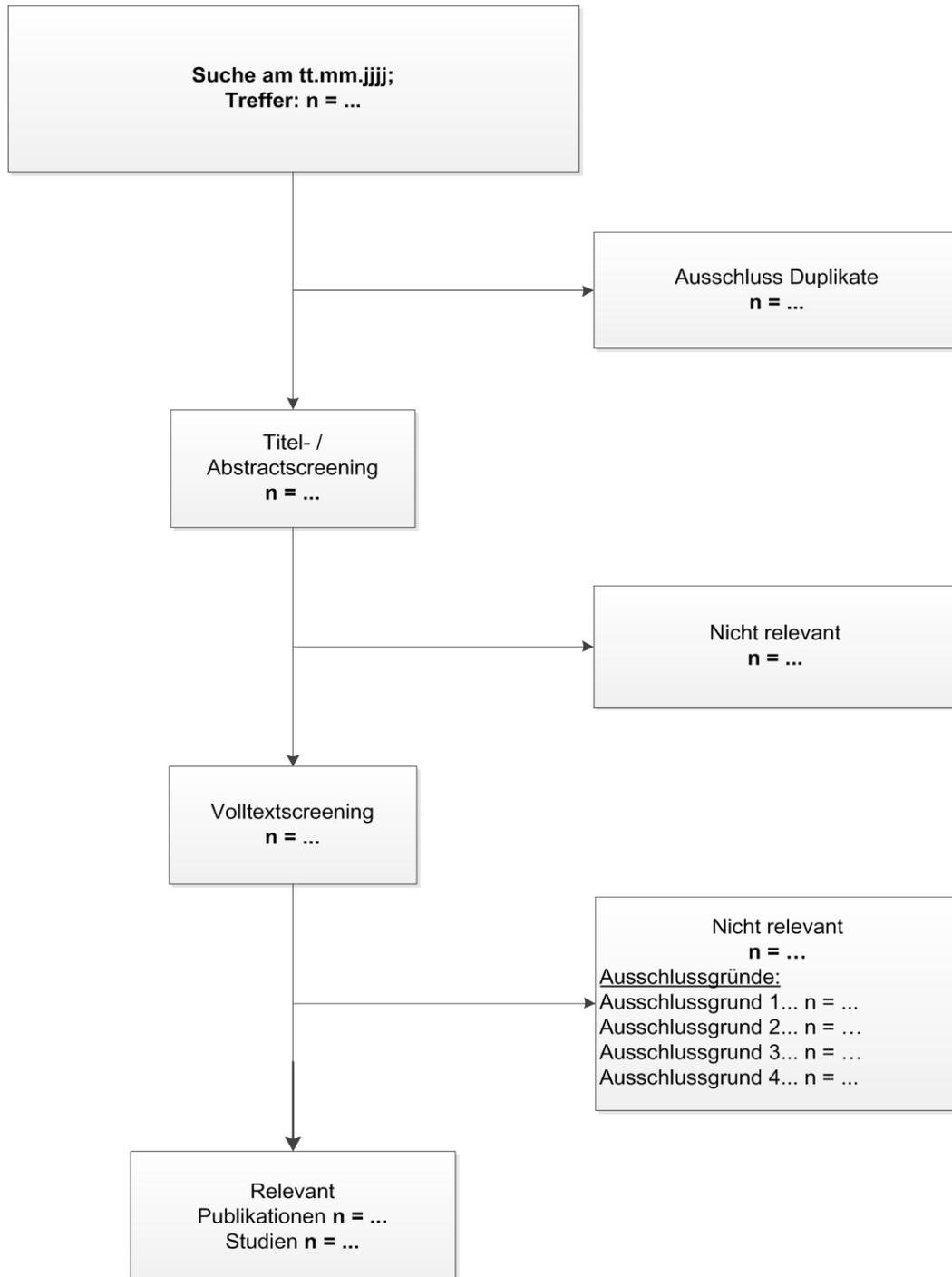


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

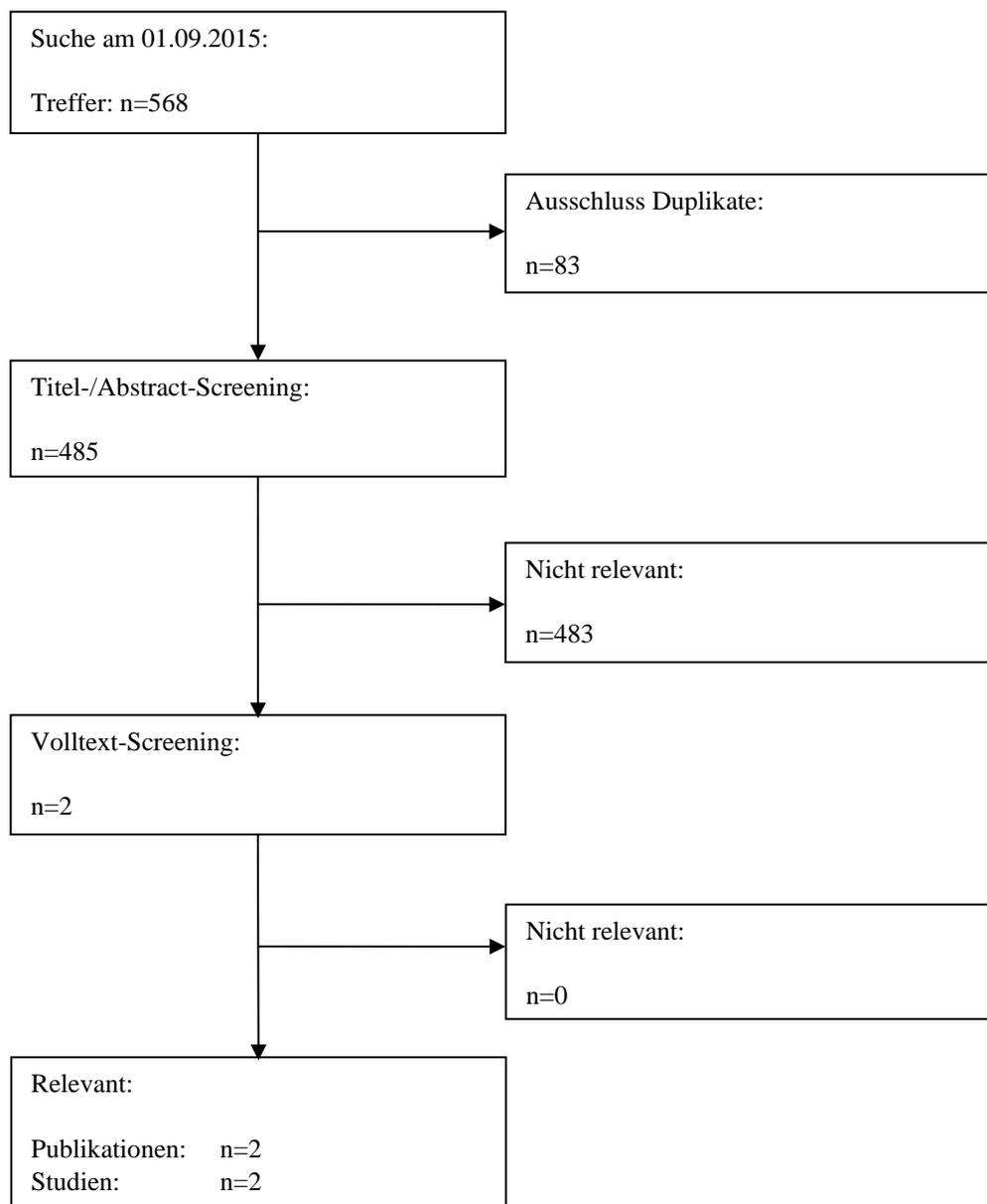


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Panobinostat

#### 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 4-2) 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 4-4: 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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PANORAMA-1	Clinicaltrials.gov (28) ICTRP (29) EU-CTR (30) PharmNet.Bund (31)	ja	ja	abgeschlossen <sup>b</sup>
PANORAMA-2	Clinicaltrials.gov (32) ICTRP (33)	ja	ja	abgeschlossen
CLBH589D1201	Clinicaltrials.gov (34) ICTRP (35)	ja	nein	laufend
CLBH589D2001X	ICTRP (36) EU-CTR (37) PharmNet.Bund (38)	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: Nachbeobachtungsphase zum Gesamtüberleben läuft noch.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 01. September 2015 ab. Bei den Studien CLBH589D1201 sowie CLBH589D2001X handelt es sich um laufende Studien für die noch keine Ergebnisse vorliegen, die daher nicht für den Studienpool berücksichtigt werden.

#### 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 4-5: 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])
PANO-RAMA-1	ja	ja	nein	ja (7)	ja (28-31)	ja (4)
PANO-RAMA-2	ja	ja	nein	ja (39)	ja (32, 33)	ja (5)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

#### 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 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PANORAMA-1	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Patienten mit rrMM, die bereits ein bis drei vorherige Therapielinien erhalten hatten.	PAN+BTZ+DEX (n = 387) PBO+BTZ+DEX (n = 381)	48 Wochen, davon 2 Behandlungsphasen zu je 24 Wochen Follow-up-Phase (bis zum Erreichen der Ereigniszahl zur Analyse des Gesamtüberlebens)	Weltweit in 34 Ländern 01/2011 – 03/2013 (Treatment Phase) 01/2011 – 09/2013 (Cut-Off Follow-Up für Studienbericht) Studie läuft noch	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer, gesundheitsbezogene Lebensqualität
PANORAMA-2 <sup>a</sup>	Unkontrolliert, einarmig, offen	Patienten mit rrMM, (refraktär auf BTZ-Vor- therapie), die bereits mindestens zwei vorherige Therapielinien erhalten hatten, darunter auch IMiD und BTZ	PAN+BTZ+DEX (n = 55)	48 Wochen, davon 2 Behandlungsphasen zu je 24 Wochen Optionale Weiterbehandlung für Patienten mit Therapieansprechen bis zum Eintreten einer Progression gem. mEBMT	USA 06/2010 – 12/2012 (Cut-Off der Analyse zum Studienbericht)	Primärer Endpunkt: Ansprechrate (als gesamtes Ansprechen aus CR, nCR, PR) Sekundäre Endpunkte: minimales Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben

PAN: Panobinostat; BTZ: Bortezomib; DEX: Dexamethason; PBO: Placebo

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

Studie	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX
<b>PANORAMA-1</b>		
Behandlungsphase 1	<u>8 Zyklen von 21 Tagen Dauer</u>	<u>8 Zyklen von 21 Tagen Dauer</u>
	Panobinostat 20 mg oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10,12  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 4, 8, 11  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Placebo oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10, 12  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 4, 8, 11  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Behandlungsphase 2	<u>4 Zyklen von 42 Tagen Dauer</u>	<u>4 Zyklen von 42 Tagen Dauer</u>
	Panobinostat 20 mg oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10,12 und 22, 24, 26, 29, 31, 33  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 8, 22, 29  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30	Placebo oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10, 12 und 22, 24, 26, 29, 31, 33  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 8, 22, 29  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30
<b>PANORAMA-2</b>		
Behandlungsphase 1	<u>8 Zyklen von 21 Tagen Dauer</u>	
	Panobinostat 20 mg oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10,12  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 4, 8, 11  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
Behandlungsphase 2	<u>4 Zyklen von 42 Tagen Dauer</u>	
	Panobinostat 20 mg oral, Tage 1, 3, 5, 8, 10,12 und 22, 24, 26, 29, 31, 33  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> als Bolus-Injektion, Tage 1, 8, 22, 29  Dexamethason 20 mg oral, Tage 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30	

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitscharakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD)

Studie	PANORAMA-1 Subpopulation <sup>a</sup>		PANORAMA-2
	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX	PAN+BTZ+DEX
	N =73	N = 74	N = 55
Alter (Jahre)			
MW ± SD	60,3 ± 10,34	60,4 ± 9,87	61,9 ± 10,54
Median (min/max)	61,0 (33/79)	60,5 (32/77)	61,0 (41/88)
Alterskategorie n (%)			
< 65 Jahre	46 (63,0)	45 (60,8)	34 (61,8)
≥ 65 Jahre	27 (37,0)	29 (39,2)	21 (38,2)
Geschlecht			
(m/w) %	56,2/43,8	44,6/55,4	52,7/47,3
ECOG-Status n (%)			
0	41 (56,2)	26 (35,1)	26 (47,3)
1	30 (41,1)	41 (55,4)	25 (45,5)
2	2 (2,7)	3 (4,1)	4 (7,3)
> 2	0	1 (1,4)	0
Körpergewicht (kg)			
MW ± SD	72,69 ± 18,223	73,04 ± 16,608	81,11 ± 17,337
Zeit seit Diagnose (Monate)			
MW ± SD	63,2 ± 47,46	55,9 ± 33,26	59,82 ± 42,81
Median (min/max)	52,9 (10,3/308,1)	46,3 (11,9/164,8)	54,78 (7,5/263,6)
ISS-Stadium n (%)			
I	31 (42,5)	25 (33,8)	18 (32,7)
II	17 (23,3)	15 (20,3)	23 (41,8)
III	15 (20,5)	19 (25,7)	13 (23,6)
Ohne Bewertung	10 (13,7)	15 (20,3)	1 (1,8)
MM-Definition			
Rezidiert und refraktär	34 (46,6) <sup>b</sup>	43 (58,1) <sup>b</sup>	55 (100) <sup>c</sup>
Rezidiert	39 (53,4)	30 (40,5)	0
Andere	0	1 (1,4)	0
MW=Mittelwert; N=Anzahl Patienten in der SAF; SD=Standardabweichung.			
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.			
b: nicht refraktär gegenüber Therapie mit Bortezomib.			
c: Einschlusskriterium: rezidiert und refraktär gegenüber der letzten Bortezomib-Therapie.			
Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 1 bis 3; Studienbericht PANORAMA-2, Tabellen 11-2 bis 11-5.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vortherapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD)

Studie	PANORAMA-1 Subpopulation <sup>a</sup>		PANORAMA-2
	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX	PAN+BTZ+DEX
	N = 73	N = 74	N = 55
Stammzelltherapie n (%)			
Nein	19 (26,0)	27 (36,5)	20 (36,4)
Ja	54 (74,0)	47 (63,5)	35 (63,6)
Vorherige Therapielinien n (%)			
Bortezomib	73 (100,0)	74 (100,0)	55 (100,0)
Lenalidomide	28 (38,4)	37 (50,0)	54 (98,2)
Thalidomide	63 (86,3)	50 (67,6)	38 (69,1)
Melphalan	65 (89,0)	57 (77,0)	24 (43,6)
Bortezomib + Lenalidomid	28 (38,4)	37 (50,0)	k.A.
Bortezomib + IMiD	73 (100,0)	74 (100,0)	k.A.
Bortezomib + Dexamethason	69 (94,5)	74 (100,0)	k.A.
Letzte Therapielinie n (%)			
Bortezomib	47 (64,4)	38 (51,4)	27 (49,1)
Lenalidomide	22 (30,1)	30 (40,5)	15 (27,3)
Thalidomide	24 (32,9)	9 (12,2)	9 (16,4)
Melphalan	20 (27,4)	12 (16,2)	3 (5,5)
Bortezomib + Lenalidomid	5 (6,8)	3 (4,1)	k.A.
Bortezomib + IMiD	21 (28,8)	6 (8,1)	k.A.
Bortezomib + Dexamethason	39 (53,4)	33 (44,6)	k.A.
Anzahl vorheriger Therapielinien			
Median	3	3	4
2	32 (43,8)	31 (41,9)	
3	40 (54,8)	43 (58,1)	18 (32,7) <sup>b</sup>
> 3	1 (1,4)	0	37 (67,3)
k.A.=keine Angabe; MW=Mittelwert; N=Anzahl Patienten im SAF; SD=Standardabweichung.			
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.			
b: 2 bis 3 Therapielinien.			
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 3; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 11-5.			

*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 PANORAMA-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich von PAN+BTZ+DEX mit BTZ+DEX. Aufgenommen wurden vortherapierte Patienten mit rMM, die bereits ein bis drei Therapielinien erhalten hatten. Die Patienten durften nicht refraktär auf Bortezomib sein.

Die Behandlung erfolgte in zwei Phasen von jeweils 24 Wochen Dauer. Die erste Behandlungsphase umfasste acht Therapiezyklen von je 21 Tagen Dauer, die zweite Behandlungsphase vier Zyklen zu je 42 Tagen. Panobinostat wurde dreimal wöchentlich für zwei Wochen zu 20 mg oral verabreicht, anschließend folgte eine behandlungsfreie Woche. Die Kontrollgruppe erhielt das entsprechende Placebo-Präparat. Bortezomib wurde an vier Tagen pro 21-tägigem bzw. 42-tägigem Zyklus in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als Bolus-Injektion verabreicht. Die Häufigkeit der Bortezomib-Applikation war so in der zweiten Behandlungsphase auf die Hälfte reduziert. Das gilt auch für Dexamethason, das an acht Tagen pro 21-tägigem bzw. 42-tägigem Zyklus verabreicht wurde (Abbildung 3). Die Dosis betrug 20 mg täglich als orale Gabe. Nur Patienten, die in der ersten Phase auf die Behandlung angesprochen hatten, konnten mit der zweiten Phase beginnen.

<b>Zyklen 1 - 8 (3-wöchig)</b>	<b>Woche 1 Tage</b>						<b>Woche 2 Tage</b>						<b>Woche 3</b>
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
Bortezomib	1			4			8			11			Ruhephase
Dexamethason	1	2		4	5		8	9		11	12		Ruhephase
<b>Zyklen 9 - 12 (6-wöchig)</b>	<b>Woche 1 / Woche 4 Tage</b>						<b>Woche 2 / Woche 5 Tage</b>						<b>Woche 3 / Woche 6</b>
Panobinostat	1		3		5		8		10		12		Ruhephase
Bortezomib	1						8						Ruhephase
Dexamethason	1	2					8	9					Ruhephase

Abbildung 3: Behandlungsschema mit Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason in Zyklus 1 bis 8 je 21 Tage und 9 bis 12 je 42 Tage der PANORAMA-1-Studie

Der primäre Endpunkt in der Studie PANORAMA-1 war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Ansprechraten, die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zur Progression und die Ansprechdauer. Weiterhin wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Insgesamt wurden 768 Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. In der post-hoc ausgewerteten zulassungsrelevanten PANORAMA-1 Subpopulation waren insgesamt 147 Patienten: 73 Patienten im PAN+BTZ+DEX-Arm und 74 Patienten im BTZ+DEX-Arm. Das Durchschnittsalter betrug 60,3 ± 10,34 Jahre (PAN+BTZ+DEX-Arm)

und  $60,4 \pm 9,87$  (BTZ+DEX-Arm). Die meisten der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die Diagnose lag rund 60 Monate zurück. Von den Patienten waren 30 bis 40 % dem ISS-Stadium I zugeordnet und 20 bis 25 % den Stadien II und III. Die Studie PANORAMA-2 ist eine einarmige interventionelle Studie zur Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bei Patienten mit Bortezomib-refraktärem rrMM, die bereits mindestens zwei Therapielinien, darunter ein IMiD, erhalten haben.

Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX erfolgte wie in der PANORAMA-1-Studie in zwei Phasen mit identischem Ablauf (siehe Abbildung 3). Der primäre Endpunkt in PANORAMA-2 war die Gesamtansprechrates (ORR), ermittelt aus CR, nCR und PR. Sekundäre Endpunkte waren das minimale Ansprechen, die Zeit bis zum Ansprechen, die Ansprechdauer, das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben. Weiterhin wurden die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

Insgesamt wurden 55 Patienten in der Studie PANORAMA-2 eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug  $61,9 \pm 10,54$  Jahre. Die meisten der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Die Diagnose lag rund 60 Monate zurück. 30 % der Patienten waren dem ISS-Stadium I zugeordnet und 65 % den Stadien II und III.

Insgesamt entsprechen die untersuchten Studienpopulationen in ihren Baseline-Charakteristika der MM-Population in Deutschland, die für die Behandlung mit Panobinostat in Frage kommt. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-10: 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			
PANORAMA-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PANORAMA-2	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	niedrig
n.z. = nicht zutreffend							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial in der Studie PANORAMA-1 wurde als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, und die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

PANORAMA-2 war als eine interventionelle, offene, einarmige Studie dementsprechend nicht randomisiert. Aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe gelten Wirksamkeitsaussagen prinzipiell als weniger sicher. Da die in PANORAMA-2 eingeschlossenen Patienten in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) repräsentieren, ermöglichen die vorliegenden Studienergebnisse dennoch valide zusätzliche Aussagen zum patientenrelevanten medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für diese spezielle Patientengruppe.

#### 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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Progressions- freies Überleben	Ansprech- rate	Behandlungs- freie Zeit	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheits- bezogene Lebensqualität
PANO- RAMA-1	ja	ja	ja	ja	ja	Ja
PANO- RAMA-2	ja	ja	ja	nein	ja	nein

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Für die Analyse der Endpunkte wurden folgende Populationen herangezogen (die jeweils verwendete Analysepopulation ist in den Ergebnistabellen zu jedem Endpunkt spezifiziert):

**FAS** Das Full Analysis Set (FAS) beinhaltet alle randomisierten Patienten. Gemäß dem Intent-to-Treat-Prinzip (ITT) wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe analysiert, in die sie randomisiert worden waren. Alle Subpopulations-Analysen zu Endpunkten der Wirksamkeit basieren auf dem FAS.

**SAF** Das Safety Set beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Die Patienten wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, deren Behandlung sie erhalten haben. Alle Analysen zu Endpunkten der Sicherheit basieren auf dem Safety-Set.

#### **4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
PANO-RAMA-1	<p>Das „Gesamtüberleben“ (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Tod eines Patienten vorlag.</p> <p>Die finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt gemäß Studienprotokoll erst, sobald 415 Ereignisse in der Gesamtpopulation vorliegen. Berichtet werden im Folgenden Ergebnisse der Zwischenauswertung.</p> <p>Zum „Gesamtüberleben“ wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die über ein Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard Ratio (HR) angegeben.</p>
PANO-RAMA-2	<p>Das „Gesamtüberleben“ (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Medikation bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Tod eines Patienten vorlag.</p> <p>Zum „Gesamtüberleben“ wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.</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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PANORAMA-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PANORAMA-2	niedrig	n.z.	ja	ja	ja	niedrig
n.z. = nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde

als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

PANORAMA-2 war eine interventionelle, offene, einarmige Studie. Die in PANORAMA-2 eingeschlossenen BTZ-refraktären Patienten repräsentieren in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak® (Panobinostat). Bezüglich zusätzlicher Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese spezielle Patientengruppe wird das Verzerrungspotenzial von PANORAMA-2 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich PANBTZDEX vs. BTZDEX
	PAN+BTZ+DEX	BTZ+DEX	HR [95 %-KI]
<b>PANORAMA-1 Subpopulation<sup>a</sup></b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 74</b>	
Zweiter Datenschnitt 18. August 2014			
Ereignisse – n/N* (%)	43/73 (58,9)	49/74 (66,2)	
OS-Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	26,12 [19,58; 34,63]	19,52 [14,09; 29,37]	0,84 [0,55; 1,28]
<b>PANORAMA-2</b>	<b>N = 55</b>		
Ereignisse– n/N* (%)	28/55 (50,9)	n.z.	
OS-Median in Tagen; KM-Schätzer [95%-KI]	534,0 [329,0; 767,0]	n.z.	n.z.
n = Anzahl der Ereignisse; n. z. = nicht zutreffend			
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.			
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 4; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 11-10			

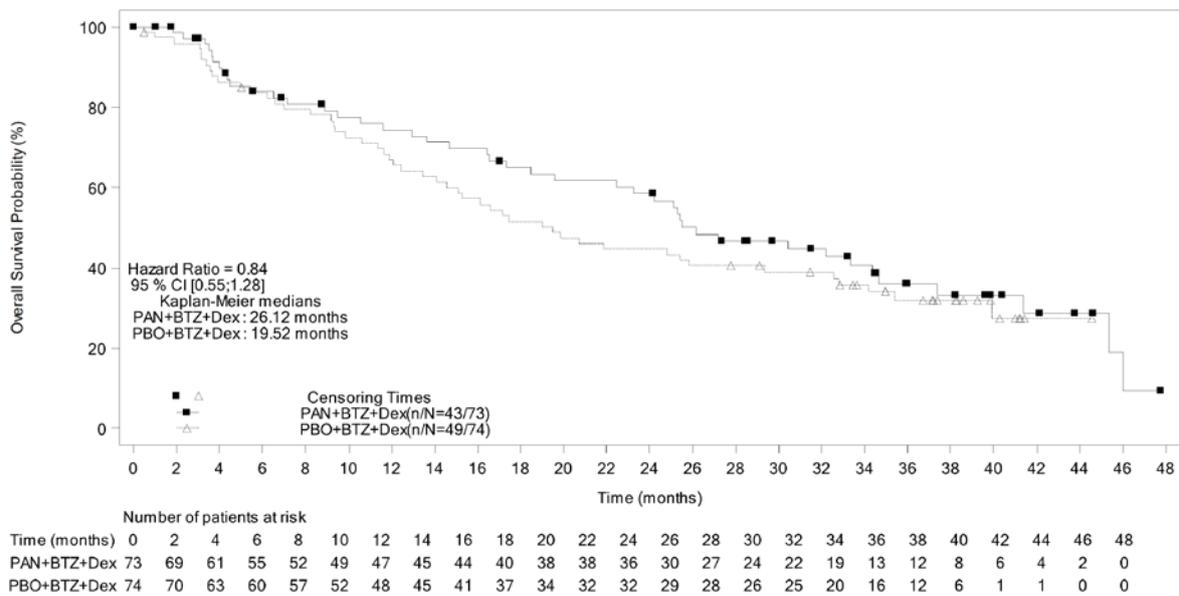


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-1-Subpopulation: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD; zweiter Datenschnitt 18. August 2014; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 1)

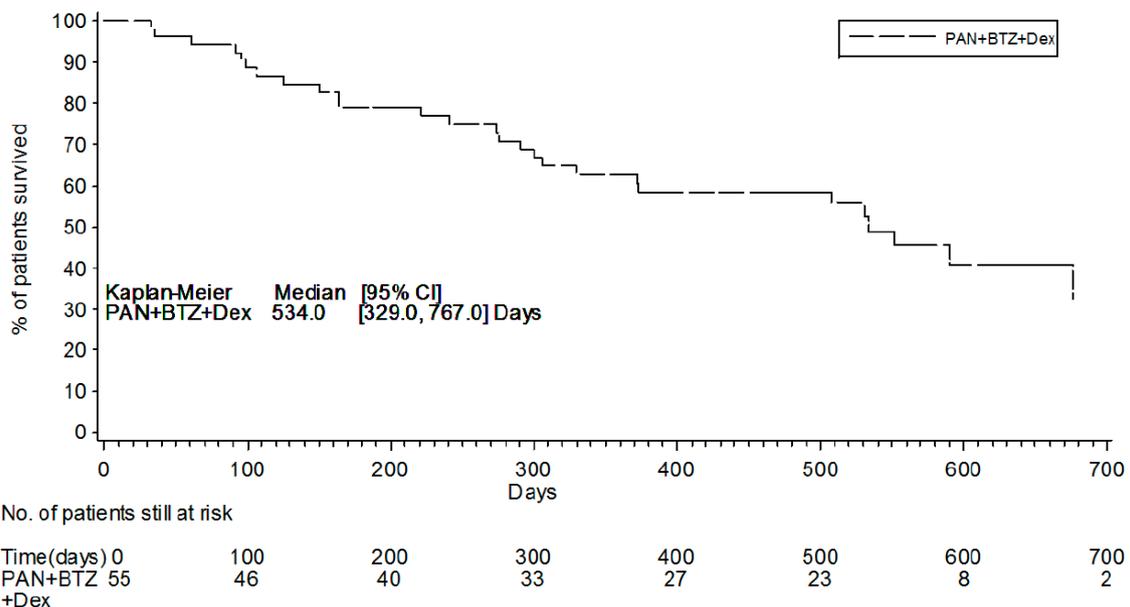


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-2; Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2-1.4)

Die beiden aktiven Behandlungsphasen der PANORAMA-1-Studie sind abgeschlossen, es läuft derzeit die Nachbeobachtungsphase zur fortgesetzten Erfassung des Gesamtüberlebens.

Die Studie wird bei 415 Überlebensereignissen in der Gesamtpopulation der Studie beendet. Die vorliegende Analyse aus dem Studienbericht berücksichtigt alle Daten bis zum 18. August 2014 (2. Datenschnitt). Bis zur zweiten Zwischenauswertung wurden in der relevanten Subpopulation der PANORAMA-1 Studie 92 Todesfälle beobachtet. Die Überlebensdauer lag zum zweiten Datenschnitt in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe bei 26,12 Monaten und in der BTZ+DEX-Behandlungsgruppe bei 19,52 Monaten (HR = 0,84; 95 %-KI [0,55; 1,28]).

Bei Bortezomib-refraktären Patienten lag das mediane Gesamtüberleben in der PANORAMA-2-Studie bei 534 Tagen (95 %-KI [329,0; 767,0], d. h. knapp 18 Monate.

Die vorliegenden Daten zeigen ein verbessertes Gesamtüberleben für die Patienten mit rrMM durch die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX.

*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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

#### **4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
PANO-RAMA 1	<p>Das „Progressionsfreie Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt und ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, zum Wiederauftreten der Erkrankung oder zum Tod. Sowohl Progression als auch das Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) wurden in der PANORAMA-1-Studie über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (mEBMT) operationalisiert.</p> <p><u>Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Serum-M-Komponente um <math>\geq 25\%</math> (absolut <math>\geq 0.5</math> g/dL) ODER</li> <li>• Anstieg der Urin-M-Komponente um <math>\geq 25\%</math> (<math>\geq 200</math> mg / 24h) ODER</li> <li>• Anstieg der Plasmazell-Zahl im Knochenmark-Aspirat bzw. Biopsie um <math>\geq 25\%</math> (absoluter Anstieg <math>\geq 10\%</math>) ODER</li> <li>• Vergrößerung bestehender lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Vergrößerung bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER</li> <li>• Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER</li> <li>• Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel <math>&gt; 11.5</math> mg/dl).</li> </ul> <p><u>Wiederauftreten der Erkrankung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Protein im Urin oder Serum feststellbar ODER</li> <li>• mindestens <math>\geq 5\%</math> Plasmazellen im Knochenmark-Aspirat bzw. in der Biopsie ODER</li> <li>• Anstieg in der Größe bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER</li> <li>• Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER</li> <li>• Anstieg in der Größe bestehender lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel <math>&gt; 11.5</math> mg/dl)</li> </ul> <p>Zum „Progressionsfreien Überleben“ werden der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis und die über ein Cox-Regressionsmodell berechnete Hazard-Ratio (HR) angegeben.</p>
PANO-RAMA 2	<p>Das „Progressionsfreie Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt und ist definiert als die Zeitspanne von der ersten Einnahme der Medikation bis zur Krankheitsprogression, zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Tod. Sowohl Progression als auch das Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) wurden in der PANORAMA-2-Studie über die modifizierten Kriterien der European Group for Blood and Bone Marrow Transplant (mEBMT) operationalisiert.</p> <p><u>Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Serum-M-Komponente um <math>\geq 25\%</math> (absolut <math>\geq 0.5</math> g/dL) ODER</li> <li>• Anstieg der Urin-M-Komponente um <math>\geq 25\%</math> (<math>\geq 200</math> mg/24h) ODER</li> <li>• Anstieg der Plasmazell-Zahl im Knochenmark-Aspirat bzw. Biopsie um <math>\geq 25\%</math> (absoluter Anstieg <math>\geq 10\%</math>) ODER</li> <li>• Vergrößerung bestehender lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER</li> <li>• Vergrößerung bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER</li> </ul>

- Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel > 11.5 mg/dl)

Wiederauftreten der Erkrankung

- M-Protein im Urin oder Serum feststellbar ODER
- mindestens  $\geq 5$  % Plasmazellen im Knochenmark-Aspirat bzw. in der Biopsie ODER
- Anstieg in der Größe bereits bestehender Weichteilplasmozytome ODER
- Entstehung neuer Weichteilplasmozytome ODER
- Anstieg in der Größe bestehender lytischer Knochenläsionen ODER
- Entstehung neuer lytischer Knochenläsionen ODER
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel > 11.5 mg/dl)

Zum „Progressionsfreien Überleben“ wird der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PANORAMA-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PANORAMA-2	niedrig	n.z.	ja	ja	ja	niedrig
n.z. = nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

PANORAMA-2 war eine interventionelle, offene, einarmige Studie. Die in PANORAMA-2 eingeschlossenen BTZ-refraktären Patienten repräsentieren in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak® (Panobinostat). Bezüglich zusätzlicher Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese spezielle Patientengruppe wird das Verzerrungspotenzial von PANORAMA-2 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich PANBTZDEX vs. BTZDEX	
	PAN+BTZ+DEX	BTZ+DEX	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>PANORAMA-1 Subpopulation<sup>a</sup></b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 74</b>		
Ereignisse – n/N <sup>c</sup>	44/73 (60,3)	54/74 (73,0)		
PFS-Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	12,48 (7,26; 14,03)	4,70 [3,71; 6,05]	0,47 [0,31; 0,72]	0,0003
<b>PANORAMA-2</b>	<b>N = 55</b>			
Ereignisse – n/N <sup>c</sup>	39/55 (70,9)	n.z.		
PFS-Median in Tagen; KM-Schätzer [95%-KI]	164,0 (107,0; 204,0)	n.z.	n.z.	n.z.
n.z. = nicht zutreffend.				
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.				
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 5; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 11-8				

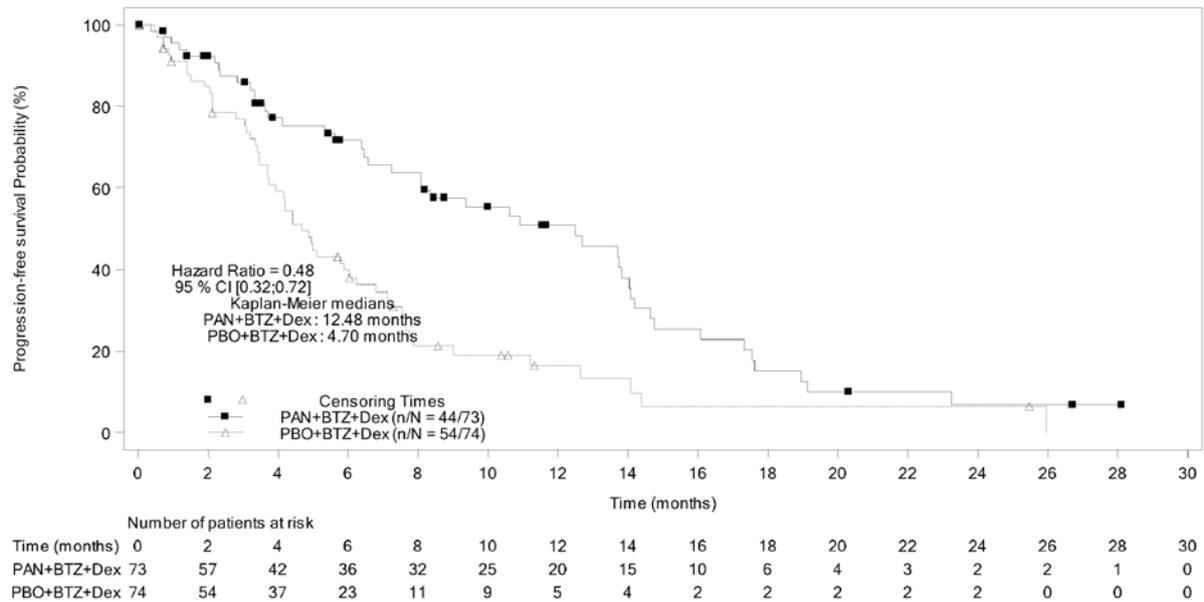


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-1-Subpopulation: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 2)

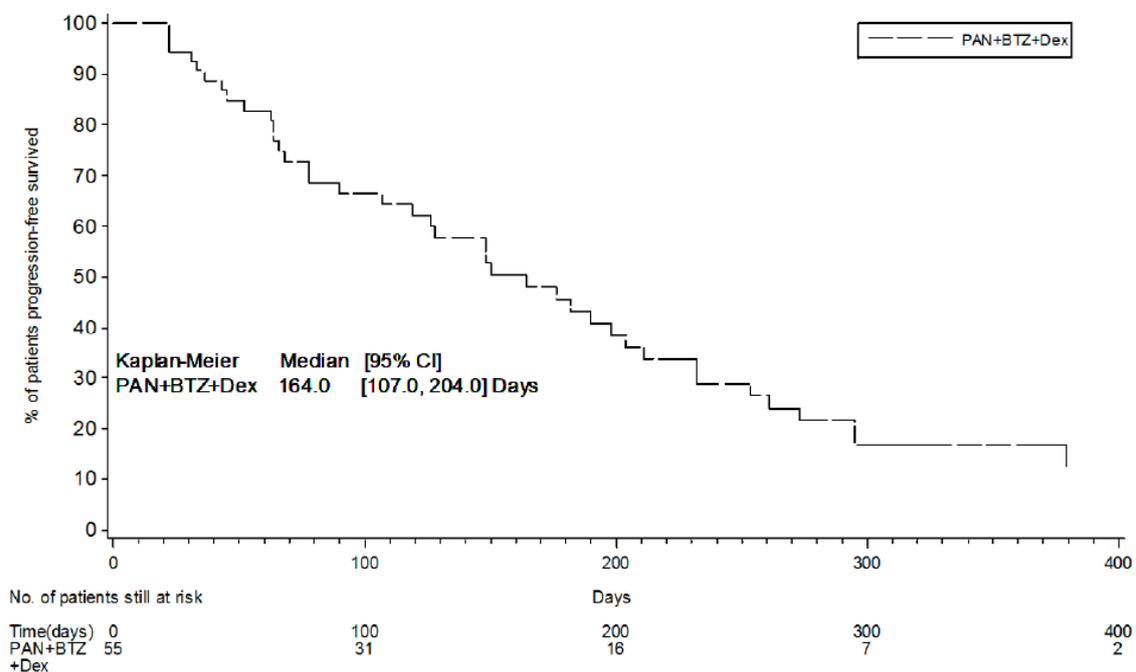


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PANORAMA-2; Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2-1.2.1)

Für Patienten in der zulassungskonformen PANORAMA-1-Subpopulation lag die mediane Zeitspanne bis zur Progression für PAN+BTZ+DEX bei 12,48 Monaten (95 %-KI [7,26; 14,03]) und für BTZ+DEX bei 4,70 Monaten (95 %-KI [3,71; 6,05]). Die HR lag bei 0,47 (95 %-KI [0,31; 0,72];  $p = 0,0003$ ). Bei den Bortezomib-refraktären Patienten in der PANORAMA-2-Studie lag das mediane PFS bei 164 Tagen (95 %-KI [107,0; 204,0], d. h. bei knapp 5,5 Monaten.

Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet für die Patienten signifikant mehr Monate ohne Erkrankungsprogression und Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen.

*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 wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

**4.3.1.3.1.3 Ansprechrate – RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechrate“

Studie	Operationalisierung
PANO-RAMA 1	<p>Als „Ansprechrate“ war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine Remission erreicht werden konnte. Ausgewertet wurde dafür der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR), mit nahezu kompletter Remission (nCR) und mit partieller Remission (PR). Kombinierte Ansprechraten wurden ermittelt für den Anteil der Patienten, die entweder eine komplette (CR) oder nahezu komplette Remission (nCR) erreicht hatten sowie für den Anteil der Patienten, die entweder eine komplette, nahezu komplette Remission oder partielle Remission erreicht hatten. CR, nCR und PR wurden gemäß den mEBMT-Kriterien definiert:</p> <p><u>Komplette Remission (CR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Protein in Serum und Urin in der Immunofixation nicht feststellbar UND</li> <li>• weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>• keine Vergrößerung oder Neuentstehung lytischer Knochenläsionen</li> <li>• Verschwinden zuvor bestandener Weichteilplasmozytome.</li> </ul> <p><u>Nahezu komplette Remission (nCR):</u></p> <p>Definiert wie die komplette Remission, wobei die Abwesenheit von M-Proteinen nicht durch Immunofixation bestätigt werden konnte.</p> <p><u>Partielle Remission (PR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauerhafte Reduktion der M-Protein-Spiegel um mindestens 50 % für mindestens sechs Wochen, sofern diese zu Studienbeginn messbar waren; andernfalls müssen M-Protein-Spiegel im Serum unter 1 g/dl liegen UND</li> <li>• dauerhafte Reduktion des M-Protein-Spiegels im 24-Stunden-Sammelurin um mindestens 90 % oder auf unter 200 mg für mindestens sechs Wochen UND</li> <li>• Reduktion der Größe von Weichgewebsplasmozytomen um mindestens 50 % UND</li> <li>• keine Vergrößerung oder Neuentstehung von Knochenläsionen.</li> <li>• Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom: dauerhafte Reduktion der Plasmazellzahl im Knochenmarksaspirat oder in der Biopsie für mindestens sechs Wochen .</li> </ul> <p>Zur „Ansprechrate“ wurde neben der Häufigkeit des Auftretens das Relative Risiko (RR) als Risikoschätzer angegeben.</p>
PANO-RAMA 2	<p>Als „Ansprechrate“ war der Anteil der Patienten definiert, bei denen eine Remission erreicht werden konnte. Ausgewertet wurde dafür der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR), mit nahezu kompletter Remission (nCR) und mit partieller Remission (PR). Kombinierte Ansprechraten wurden ermittelt für den Anteil der Patienten, die entweder eine komplette (CR) oder nahezu komplette Remission (nCR) erreicht hatten sowie für den Anteil der Patienten, die entweder eine komplette, nahezu komplette oder partielle Remission erreicht hatten. CR, nCR und PR wurden gemäß den mEBMT-Kriterien definiert:</p> <p><u>Komplette Remission (CR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Protein in Serum und Urin in der Immunofixation nicht feststellbar UND</li> <li>• weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark</li> </ul>

- keine Vergrößerung oder Neuentstehung lytischer Knochenläsionen
- Verschwinden zuvor bestandener Weichteilplasmozytome.

Nahezu komplette Remission (nCR):

Definiert wie die komplette Remission, wobei die Abwesenheit von M-Proteinen nicht durch Immunofixation bestätigt werden konnte.

Partielle Remission (PR):

- Dauerhafte Reduktion der M-Protein-Spiegel um mindestens 50 % für mindestens sechs Wochen, sofern diese zu Studienbeginn messbar waren; andernfalls müssen M-Protein-Spiegel im Serum unter 1 g/dl liegen UND
- dauerhafte Reduktion des M-Protein-Spiegels im 24-Stunden-Sammelurin um mindestens 90 % oder auf unter 200 mg für mindestens sechs Wochen UND
- Reduktion der Größe von Weichgewebsplasmozytomen um mindestens 50 % UND
- keine Vergrößerung oder Neuentstehung von Knochenläsionen.
- Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom: dauerhafte Reduktion der Plasmazellzahl im Knochenmarksaspirat oder in der Biopsie für mindestens sechs Wochen.

Zur „Ansprechrate“ wurde die Häufigkeit des Auftretens angegeben.

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechrate“ 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
PANORAMA-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PANORAMA-2	niedrig	n.z.	ja	ja	ja	niedrig
n.z. = nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechrate“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde

als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

PANORAMA-2 war eine interventionelle, offene, einarmige Studie. Die in PANORAMA-2 eingeschlossenen BTZ-refraktären Patienten repräsentieren in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Bezüglich zusätzlicher Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese spezielle Patientengruppe wird das Verzerrungspotenzial von PANORAMA-2 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich PANBTZDEX vs. BTZDEX
	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX	RR [95 %-KI]
<b>PANORAMA-1 Subpopulation<sup>a</sup></b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 74</b>	
CR/nCR/PR – n (%); [95 %-KI]	43 (58,9) [46,77; 70,29]	29 (39,2) [28,04; 51,23]	1,50 [1,07; 2,12] p=0,017
CR/nCR – n (%); [95 %-KI]	16 (21,9) [13,08; 33,14]	6 (8,1) [3,034; 16,82]	2,70 [1,12; 6,52] p=0,023
CR – n (%); [95 %-KI]	6 (8,2) [3,08; 17,04]	0 [0; 4,86]	n.b.
nCR – n (%); [95 %-KI]	10 (13,7) [6,77; 23,75]	6 (8,1) [3,03;16,82]	1,69 [0,65; 4,41]
PR – n (%); [95 %-KI]	27 (37,0) [25,97; 49,09]	23 (31,1) [20,83; 42,90]	1,19 [0,76; 1,87]
<b>PANORAMA-2</b>	<b>N = 55</b>		
CR/nCR/PR – n (%); [95 %-KI]	19 (34,5) [22,2; 46,7]	n.z.	n.z.
CR/nCR – n (%); [95 %-KI]	1 (1,8) [0,0; 9,7]	n.z.	n.z.
CR – n (%)	0	n.z.	n.z.
nCR – n (%)	1 (1,8)	n.z.	n.z.
PR – n (%)	18 (32,7)	n.z.	n.z.
n.b. = nicht bestimmbar; n.z. = nicht zutreffend; CR = Complete Response; nCR = nearly Complete Response; PR = Partial Response			
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und IMiD			
Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 6 und 7; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 11-6			

Unter PAN+BTZ+DEX sprachen in der PANORAMA-1-Studie 21,9 % der Patienten komplett (CR) oder nahezu komplett (nCR) auf die Behandlung an (BTZ+DEX 8,1 %). Die Gesamtansprechrate aus CR, nCR und teilweisem Ansprechen (Partial Response PR) lag bei 58,9 % für Patienten unter PAN+BTZ+DEX (BTZ+DEX 39,2 %). Die Gesamtansprechrate aus CR, nCR und PR lag in der PANORAMA-2-Studie bei 34,5 %.

Unter PAN+BTZ+DEX erreichte insgesamt eine beträchtliche Anzahl von Patienten ein Therapieansprechen, bei dem sie frei von neuen klinischen Symptomen des MM geblieben sind. Auch in der Bortezomib-refraktären Therapiesituation konnte in der PANORAMA-2-

Studie bei über einem Drittel der Patienten unter PAN+BTZ+DEX ein Therapieansprechen erreicht werden. Die Therapieansprechrates in Form des CR wird als wichtiger prognostischer Faktor für den langfristigen Behandlungserfolg gesehen (17).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

#### **4.3.1.3.1.4 Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PANORA MA-1	Die „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ ergibt sich aus der Dauer der Behandlung im Vergleich zur Dauer des beobachteten progressionsfreien Überlebens.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ 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
PANORAMA-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

PANORAMA-2 war eine interventionelle, offene, einarmige Studie. Die in PANORAMA-2 eingeschlossenen BTZ-refraktären Patienten repräsentieren in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Bezüglich zusätzlicher Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese spezielle Patientengruppe wird das Verzerrungspotenzial von PANORAMA-2 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen	
	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX
<b>PANORAMA-1-Subpopulation<sup>a</sup></b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 74</b>
Progressionsfreie Zeit – Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	12,48 (7,26; 14,03)	4,70 [3,71; 6,05]
Behandlungsdauer – Median in Monaten <sup>b</sup> Minimum-Maximum	4,45 (0,1 – 13,50)	4,76 (0,16 – 14,55)
Behandlungsdauer – MW in Monaten <sup>b</sup> SE / SD	5,94 <sup>c</sup> 0,51 <sup>c</sup> / 4,30 <sup>c</sup>	5,28 <sup>c</sup> 0,41 <sup>c</sup> / 3,48 <sup>c</sup>
<b>PANORAMA-2</b>	<b>N = 55</b>	
Progressionsfreie Zeit – Median in Monaten <sup>b</sup> ; KM-Schätzer [95%-KI]	5,39 (3,52; 6,71)	n.z.
Behandlungsdauer – Median in Monaten <sup>b</sup> ; Minimum-Maximum	4,57 (0,07 - 24,15)	n.z.
Behandlungsdauer – MW in Monaten <sup>b</sup> SE / SD	5,55 0,65 / 4,80	n.z.
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.		
b: Berechnet aus Angaben in Tagen / 365,25*12		
c: Basierend auf dem Safety Set (N = 72 im PAN+BTZ+DEX-Arm und N = 73 im PBO+BTZ+DEX-Arm).		
n. z.: nicht zutreffend		
Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 5 und 11; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 12-1		

Die Behandlungsdauer mit der PAN+BTZ+DEX Kombination war mit im Median 4,45 Monaten deutlich kürzer als das erreichte PFS (Median: 12,48 Monate). Im BTZ+DEX-Studienarm war die Behandlungsdauer (Median: 4,76 Monate) nahezu identisch mit der Dauer des PFS (Median: 4,70 Monate). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug die mediane Behandlungsdauer unter PAN+BTZ+DEX-Therapie umgerechnet circa 4,57 Monate bei einem erreichten PFS von median umgerechnet 5,39 Monate.

*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.*

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

#### **4.3.1.3.1.5 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 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PANO-RAMA-1	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde kontinuierlich erfasst. UE konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert. Berichtet wird die Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE. Weiterhin dargestellt werden besonders relevante UE im Detail nach Häufigkeit und Schweregrad (gemäß CTC). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p> <p>Zu den „Unerwünschten Ereignissen“ wurde neben der Häufigkeit des Auftretens das Relative Risiko (RR) als Risikoschätzer angegeben.</p>
PANO-RAMA-2	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Das Auftreten von (S)UE wurde kontinuierlich erfasst. UE konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert. Berichtet wird die Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE. Weiterhin dargestellt werden besonders relevante UE im Detail nach Häufigkeit und Schweregrad (nach CTC).</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p> <p>Zu den „Unerwünschten Ereignissen“ wurde die Häufigkeit des Auftretens angegeben.</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
PANORAMA-1	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
PANORAMA-2	niedrig	n.z.	ja	ja	ja	niedrig
n.z. = nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety Set entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Dieses Vorgehen ist üblich, mit einer Verzerrung der Ergebnisse ist im Zusammenhang mit der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nicht zu rechnen.

PANORAMA-2 war eine interventionelle, offene, einarmige Studie. Die in PANORAMA-2 eingeschlossenen BTZ-refraktären Patienten repräsentieren in vollem Umfang eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak® (Panobinostat). Bezüglich zusätzlicher Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese spezielle Patientengruppe wird das Verzerrungspotenzial von PANORAMA-2 deshalb als niedrig eingeschätzt.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Behandlungsgruppen		Vergleich
	PAN+BTZ+DEX	PBO+BTZ+DEX	PANBTZDEX vs. BTZDEX
<b>PANORAMA-1 Subpopulation<sup>a</sup> Safety Set</b>	<b>N = 72</b>	<b>N = 73</b>	
<b>Todesfälle unter Behandlung n (%)</b>			
Gesamt	5 (6,9)	5 (6,8)	1,01 [0,31; 3,35]
<b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen n (%)</b>			
Patienten mit UE	72 (100,0)	72 (98,6)	1,01 [0,99; 1,04]
Patienten mit UE (Grade 3 und 4)	71 (98,6)	62 (84,9)	1,16 [1,05; 1,28]
Patienten mit SUE	43 (59,7)	38 (52,1)	1,15 [0,86; 1,53]
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	23 (31,9)	13 (17,8)	1,79 [0,99; 3,26]
<b>PANORAMA-2 Safety Set</b>	<b>N = 55</b>		
<b>Todesfälle unter Behandlung n (%)</b>			
Gesamt	4 (7,3)	n.z.	n.z.
<b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen n (%)</b>			
Patienten mit UE	54 (98,2)	n.z.	n.z.
Patienten mit UE (Grade 3 und 4)	49 (89,1)	n.z.	n.z.
Patienten mit SUE	39 (70,9)	n.z.	n.z.
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	10 (18,2)	n.z.	n.z.
n.z. = nicht zutreffend			
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.			
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 8; Studienbericht PANORAMA-2, Tabelle 14.3.1-1.1			

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt „Relevante Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>PANORAMA-1-Subpopulation<sup>a</sup></b>						
<b>Behandlungsgruppen</b>					<b>Vergleich PANBTZDEX vs. BTZDEX</b>	
	<b>PAN+BTZ+DEX (N = 72)</b>		<b>PBO+BTZ+DEX (N = 73)</b>		<b>Alle Schweregrade</b>	<b>Grade 3+4</b>
	<b>Alle Schweregrade n (%)</b>	<b>Grade 3+4 n (%)</b>	<b>Alle Schweregrade n (%)</b>	<b>Grad 3+4 n (%)</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>	<b>RR [95 %-KI]</b>
Thrombozytopenie (PT)	70 (97,2)	49 (68,1)	65 (89,0)	32 (43,8)	1,09 [1,00; 1,19]	1,55 [1,15; 2,10]
Neutropenia (PT)	25 (34,7)	23 (31,9)	10 (13,7)	7 (9,6)	2,53 [1,31; 4,89]	3,33 [1,52; 7,30]
Diarrhö (PT)	55 (76,4)	24 (33,3)	34 (46,6)	11 (15,1)	1,64 [1,24; 2,16]	2,21 [1,17; 4,17]
Übelkeit (PT)	27 (37,5)	8 (11,1)	16 (21,9)	1 (1,4)	1,71 [1,01; 2,90]	8,11 [1,04; 63,22]
Erbrechen (PT)	18 (25,0)	4 (5,6)	7 (9,6)	2 (2,7)	2,61 [1,58; 5,87]	2,03 [0,38; 10,73]
Fatigue (PT)	43 (59,7)	19 (26,4)	36 (49,3)	10 (13,7)	1,21 [0,90; 1,63]	1,93 [0,96; 3,85]
Pneumonie (PT)	20 (27,8)	14 (19,4)	17 (23,3)	12 (16,4)	1,19 [0,68; 2,09]	1,18 [0,59; 2,38]
Sepsis (PT)	2 (2,8)	2 (2,8)	5 (6,8)	5 (6,8)	0,41 [0,08; 2,02]	0,41 [0,08; 2,02]
Hämorrhagie	20 (27,8)	2 (2,8)	11 (15,1)	2 (2,7)	1,84 [0,95; 3,57]	1,01 [0,15; 7,00]
<b>PANORAMA 2 Safety Set</b>						
<b>PAN+BTZ+DEX (N = 55)</b>						
	<b>Alle Schweregrade n (%)</b>	<b>Grad 3 n (%)</b>	<b>Grad 4 n (%)</b>			
Thrombozytopenie (PT)	36 (65,5)	7 (12,7)	28 (50,9)	n.z.	n.z.	n.z.
Neutropenia (PT)	10 (18,2)	5 (9,1)	3 (5,5)	n.z.	n.z.	n.z.
Diarrhö (PT)	39 (70,9)	10 (18,2)	1 (1,8)	n.z.	n.z.	n.z.
Übelkeit (PT)	33 (60,0)	3 (5,5)	0	n.z.	n.z.	n.z.
Erbrechen (PT)	16 (29,1)	1 (1,8)	0	n.z.	n.z.	n.z.
Fatigue (PT)	37 (67,3)	11 (20,0)	0	n.z.	n.z.	n.z.
Pneumonie (PT)	9 (16,4)	6 (10,9)	2 (3,6)	n.z.	n.z.	n.z.
Sepsis (PT)	5 (9,1)	2 (3,6)	3 (5,5)	n.z.	n.z.	n.z.
Hämorrhagie	14 (25,5)	k.A.	k.A.	n.z.	n.z.	n.z.
k.A. = keine Angabe; n.z.=nicht zutreffend						
a: Subpopulation gemäß Zulassung: Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz.						
Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 8 bis 10; Studienbericht PANORAMA-2, Tabellen 12-8 und 14.3.1-1.2						

Nahezu alle Patienten beider PANORAMA-1-Behandlungsgruppen (100 % bzw 98,6 %) hatten im Laufe der Studie ein UE. In den Behandlungsphasen lag die Inzidenz von Todesfällen unter PAN+BTZ+DEX bei 6,9 % (BTZ+DEX: 6,8 %). Die Häufigkeit von UE 3. oder 4. Grades lag in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe bei 98,6 % und in der BTZ+DEX-Gruppe bei 84,9 % (RR = 1,16; 95%-KI [1,05; 1,28]). SUE wurden für 59,7 % der Patienten unter PAN+BTZ+DEX und für 52,1 % unter BTZ+DEX berichtet (RR = 1,15; 95%-KI [0,86; 1,53]). Die Behandlung wurde bei 31,9 % der PAN+BTZ+DEX-Patienten und bei 17,8 % der BTZ+DEX-Patienten aufgrund von UE abgebrochen (RR = 1,79; 95%-KI [0,99 3,26]). UE, die typischerweise unter MM-Behandlung auftreten, wurden unter Dreifachkombination häufiger als unter der Zweifachkombination beobachtet. Die Rate an Behandlungsabbrüchen in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe lag mit 31,9 % im Bereich dessen, was auch in den Zulassungsstudien für BTZ (37 %) beobachtet wurde (6). Die Daten der PANORAMA-2-Studie sind vergleichbar mit den PANORAMA-1-Ergebnissen.

Die Sicherheitsdaten der das zugelassene Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) repräsentierenden PANORAMA-1-Subpopulation sind im Einklang mit dem Sicherheitsprofil für die PANORAMA-1-Gesamtpopulation. Die beobachtete höhere Zahl von UE, SUE und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE in der Dreifachkombinationsbehandlung mit PAN+BTZ+DEX ist nicht unerwartet. Die Art der aufgetretenen UE ist in beiden PANORAMA-1-Behandlungsgruppen gleich, in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe wurden keine neuen UE beobachtet. Dass der Anstieg der Häufigkeit von UE vom Behandlungsregime in Kombination mit BTZ und DEX mit beeinflusst wird, lässt sich auch daraus schließen, dass nach Halbierung der BTZ- und DEX-Dosierung unter der Dreifachkombination mit PAN in der zweiten Studienphase ein Rückgang der typischen UE in der Gesamtpopulation beobachtbar war. Ab dem neunten Zyklus und bei einem Patientenalter von über 75 Jahren, falls individuell angezeigt, bereits ab dem ersten Zyklus, muss BTZ und DEX in Kombination mit Panobinostat gemäß zugelassener Anwendung von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat) nur noch halb so häufig (BTZ) bzw. einmal je Therapiewoche (DEX) appliziert werden.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe

4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
PANO-RAMA-1	<p><u>Veränderung des EORTC-QLQ-C30:</u> Als generisches Instrument wurde der Fragebogen QLQ-C30 der EORTC eingesetzt. Die Ergebnisse des Fragebogens werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands.</p> <p><u>Veränderung des EORTC-QLQ-MY20:</u> Als erkrankungsspezifisches Instrument wurde der QLQ-MY20 eingesetzt zur speziellen Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Multiplem Myelom (27). Er wurde in der Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet. Ergebnisse des QLQ-MY20-Fragebogens werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Höhere Werte in einer der funktionellen Dimensionen bzw. in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand bedeuten eine Verbesserung, höhere Werte in den Skalen zur Symptomatik bedeuten eine Verschlechterung des Zustands. Von besonderem Interesse in der Auswertung der PANORAMA-1-Studie war die Dimension „Krankheitsschwere“.</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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PANORAMA1	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als insgesamt hoch eingeschätzt. Zwar wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings war die Rücklaufquote der Fragebögen sowie die Beantwortungsquote mit fortschreitender Studiendauer insgesamt deutlich eingeschränkt, sodass eine Verzerrung der Ergebnisse als sehr wahrscheinlich angenommen werden muss.

*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.*

In der Studie PANORAMA-1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der zuvor beschriebenen Bewertungsbögen ermittelt. Der Anteil fehlender Bewertungen war vor allem zu späteren Studienzeitpunkten hoch, d.h. die Rückläuferquote war niedrig. Bereits auf Basis der Gesamtpopulation erscheint daher eine valide Interpretation der Ergebnisse wegen des hohen Verzerrungspotenzials nur eingeschränkt möglich. Auf eine Post-hoc-Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zulassungsrelevante Subpopulation wurde verzichtet, da dies eine nochmals deutliche Einschränkung der Anzahl auswertbarer Beobachtungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erwarten ließ. Im Folgenden werden deshalb die zeitlichen Verläufe des EORTC-QLQ-C30 sowie des EORTC-QLQ-MY20 für die PANORAMA-1-Gesamtstudienpopulation zur Veranschaulichung der in der Studie gewonnenen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt.

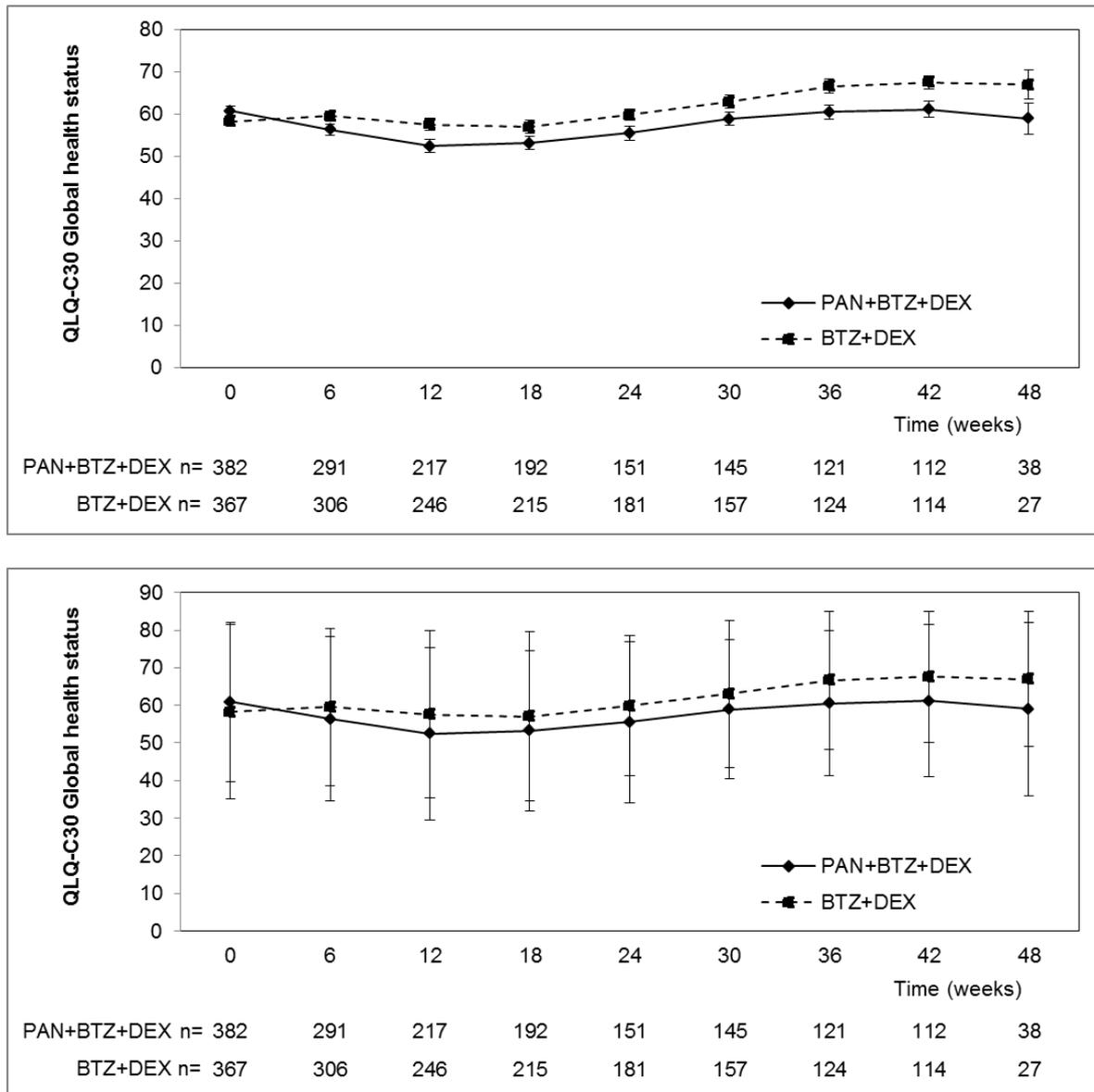


Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“: Gesamtscore des EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status) für die PANORAMA-1-Gesamtstudienpopulation (oben: MW±SE, unten: MW±SD; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 3)

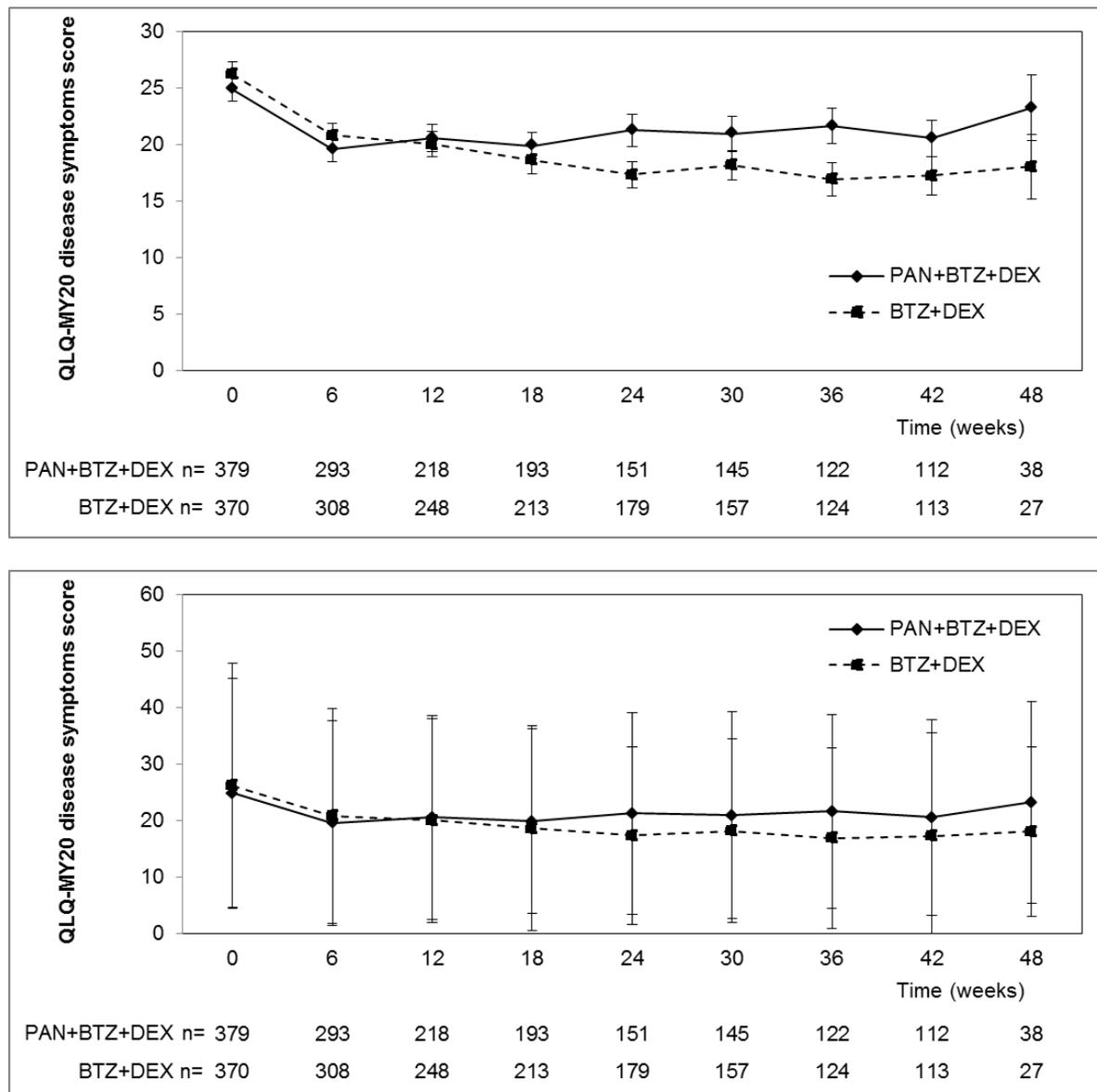


Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“: Gesamtscore des EORTC-QLQ-MY20 (Disease Symptom Score) für die PANORAMA-1-Gesamtstudienpopulation (oben:  $MW \pm SE$ , unten:  $MW \pm SD$ ; Quelle: Zusatzanalysen Abbildung 4)

Eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität zu Behandlungsbeginn war in der PANORAMA-1-Studie nicht zu beobachten. Für den EORTC-QLQ-C30-Gesamtscore war anfänglich eine vorübergehende Beeinträchtigung festzustellen, diese stabilisierte sich jedoch im Verlauf der Studie wieder auf die Ausgangswerte zu Studienbeginn. Auch für den EORTC-QLQ-MY20 Wert war eine anfängliche Abnahme festzustellen, diese stabilisierte sich jedoch ebenfalls im Verlauf der Studie. Die Standardabweichungen weisen zudem auf eine hohe Schwankung der individuell beobachtbaren Werte bei der Erfassung der Lebensqualität hin. Wie eingangs bereits erwähnt, war die Rückläuferquote vor allem zu den

späteren Studienzeitpunkten niedrig. Eine valide Interpretation der Studienergebnisse zur Lebensqualität erscheint deshalb stark eingeschränkt. Die anfängliche und vorübergehende Beeinträchtigung nach Therapiebeginn lässt sich möglicherweise auf die beobachtete erhöhte Zahl von Nebenwirkungen unter Dreifachkombinationsbehandlungen zurückführen, insbesondere in den ersten Behandlungszyklen bis Woche 24 nach Therapiebeginn. In den darauf folgenden Therapiewochen, bei halbiertem BTZ Dosierung in Kombinationsgabe mit Panobinostat, ist dann der Wiederanstieg des EORTC-QLQ-C30-Gesamtscores und des EORTC-QLQ-MY20-Scores zu beobachten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da, wie dargelegt, die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt (siehe 4.3.1.2.1) und auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, die die Übertragbarkeit einschränken.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

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

*begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

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

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

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen für die post-hoc analysierte zulassungskonforme Subpopulation (Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, darunter BTZ und eine immunmodulatorische Substanz) durchgeführt.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

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

Die Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat sind nachfolgend zusammengefasst nochmals dargestellt.

Aus der PANORAMA-1-Studie ist Evidenz aus der Subpopulationsauswertung der zulassungskonformen Patientenpopulation zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten in die Bewertung des Ausmaßes von Nutzen und Zusatznutzen von Panobinostat eingeflossen: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Therapieansprechen, Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression und unerwünschte Ereignisse. Aus der PANORAMA-2-Studie ist zusätzliche Evidenz für die Patientensubgruppe mit Bortezomib-refraktären MM zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse eingeflossen.

**Gesamtüberleben:** Für die zulassungskonforme Subpopulation der Studie PANORAMA-1 (N=147) liegen für das Gesamtüberleben vorläufige Ergebnisse aus der zweiten Zwischenauswertung (2. Datenschnitt vom 18. August 2014) vor. Es wurden 92 Todesfälle beobachtet, davon 43 in der Behandlungsgruppe unter PAN+BTZ+DEX und 49 in der BTZ+DEX-Gruppe. Die Überlebensdauer in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe lag bei 26,12

Monaten und in der BTZ+DEX-Behandlungsgruppe bei 19,52 Monaten (HR = 0,84; 95 %-KI [0,55; 1,28]). Bei Bortezomib-refraktären Patienten (PANORAMA-2-Studie) lag das mediane Gesamtüberleben unter PAN+BTZ+DEX-Therapie bei 534 Tagen (95 %-KI [329,0; 767,0], d. h. bei umgerechnet knapp 18 Monaten).

**Progressionsfreies Überleben:** In der zulassungskonformen Subpopulation der PANORAMA-1-Studie lag die mediane Zeitspanne bis zur Progression bei 12,48 Monaten (95 %-KI [7,26; 14,03]) im PAN+BTZ+DEX-Studienarm und bei 4,70 Monaten (95 %-KI [3,71; 6,05]) im BTZ+DEX-Studienarm (HR 0,47; 95 %-KI [0,31; 0,72];  $p = 0,0003$ ). Bei Bortezomib-refraktären Patienten in der PANORAMA-2-Studie lag das mediane PFS bei 164 Tagen (95 %-KI [107,0; 204,0], d. h. bei knapp 5,5 Monaten). Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet für die Patienten signifikant mehr Monate ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM und kann die Gesamtprognose begünstigen.

**Ansprechrate:** In der zulassungskonformen Subpopulation der PANORAMA-1-Studie erreichte unter PAN+BTZ+DEX insgesamt eine beträchtlich größere Anzahl an Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ein Therapieansprechen, bei dem diese frei von neuen klinischen Symptomen des MM geblieben waren. Unter PAN+BTZ+DEX sprachen 21,9 % der Patienten komplett (CR) oder nahezu komplett (nCR) auf die Behandlung an. In der Behandlungsgruppe unter BTZ+DEX waren dies 8,1 % ( $p = 0,023$ ). Der Anteil der Patienten mit einem CR lag unter PAN+BTZ+DEX bei 8,2 % (BTZ+DEX: 0 %). Ein nCR erreichten unter PAN+BTZ+DEX 13,7 % (BTZ+DEX: 8,1 %). Die Gesamtansprechrate aus CR, nCR und teilweisem Ansprechen (PR) lag für Patienten unter PAN+BTZ+DEX bei 58,9 % (BTZ+DEX: 39,2 %;  $p = 0,017$ ). Bei Bortezomib-refraktären Patienten in der PANORAMA-2-Studie betrug die Gesamtansprechrate unter PAN+BTZ+DEX-Therapie 34,5 %.

**Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression:** In der zulassungskonformen Subpopulation der Studie PANORAMA-1 war die mediane Behandlungsdauer im PAN+BTZ+DEX-Studienarm mit 4,45 Monaten deutlich kürzer als das erreichte PFS (Median: 12,48 Monate). Im BTZ+DEX-Studienarm war die mediane Behandlungsdauer mit 4,76 Monaten nahezu identisch mit der Dauer des PFS (Median: 4,70 Monate). Bei BTZ-refraktären Patienten (PANORAMA-2) betrug die mediane Behandlungsdauer unter PAN+BTZ+DEX-Therapie umgerechnet circa 4,57 Monate bei einem erreichten PFS von median 5,39 Monaten.

**Unerwünschte Ereignisse:** In der zulassungsrelevanten PANORAMA-1-Subpopulation traten unter PAN+BTZ+DEX  $n = 5$  (6,9 %) Todesfälle auf (BTZ+DEX:  $n = 5$ ; 6,8 %). Nahezu alle Patienten beider Behandlungsgruppen hatten im Laufe der Studie ein UE, 100 % unter PAN+BTZ+DEX und für 98,6 % BTZ+DEX (RR = 1,01; 95%-KI [0,99; 1,04]). SUE wurden für 59,7 % der Patienten unter PAN+BTZ+DEX und für 52,1 % unter BTZ+DEX berichtet (RR = 1,15; 95%-KI [0,86; 1,53]). Die Häufigkeit von UE 3. bzw. 4. Grades lag unter PAN+BTZ+DEX bei 98,6 % und unter BTZ+DEX bei 84,9 % (RR = 1,16; 95%-KI [1,05; 1,28]). Die Behandlung wurde bei 31,9 % unter PAN+BTZ+DEX aufgrund von UE und bei 17,8 % unter BTZ+DEX abgebrochen (RR = 1,79; 95%-KI [0,99; 3,26]). Die Rate an Behandlungsabbrüchen in der PAN+BTZ+DEX-Gruppe lag mit 31,9 % im Bereich dessen,

was auch in den Zulassungsstudien für BTZ (37 %) beobachtet wurde (6). Die Daten aus der Studie PANORAMA-2 stimmen weitgehend mit den Ergebnissen für den PAN+BTZ+DEX-Arm der PANORAMA-1-Studie überein.

Die Sicherheitsdaten der PANORAMA-1-Subpopulation sind überdies im Einklang mit den Ergebnissen zur Sicherheit aus der größeren PANORAMA-1-Gesamtpopulation. Typische UE, die unter Behandlung des MM auftreten, waren unter Dreifachkombination häufiger als unter Zweifachkombination. Die unter der Therapie mit Panobinostat beobachteten unerwünschten Ereignisse waren bekannt, traten überwiegend nur vorübergehend auf und werden als kontrollier- und behandelbar eingestuft. In den Studien zu Panobinostat wurden keine neuen, bisher unbekanntenen UE berichtet. Die aufgetretenen UE sind im Kontext eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums bei rrMM und der für diese Therapiesituation verfügbaren Therapieoptionen zu bewerten. Entsprechend ist eine höhere Anzahl von UE, SUE und UE-bedingten Therapieabbrüchen unter einer Dreifachkombinationsbehandlung nicht unerwartet. Dass die Häufigkeit von UE auch von der Kombinationsgabe beeinflusst wird, lässt sich auch daran erkennen, dass die Häufigkeit von UE in der zweiten Behandlungsphase der Kombinationstherapie PAN+BTZ+DEX deutlich rückläufig war. Gemäß der zugelassenen Anwendung von Panobinostat (Farydak®) müssen BTZ und DEX dann nur noch halb so häufig appliziert zu werden.

## 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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-31: 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 4-32: 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-34: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-35: 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 4-36: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-37: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-38: 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.

In die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat wurde ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen (Studie PANORAMA-1). Ergänzend wurden Daten einer interventionellen, unkontrollierten Studie (Evidenzstufe 2a) mit Patienten eingeschlossen, die refraktär auf die letzte Vorbehandlung mit BTZ waren (Studie PANORAMA-2). Beide Zulassungsstudien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Panobinostat im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten Studie PANORAMA-1 war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide. Die in die Studie PANORAMA-2

eingeschlossene Patientenpopulation repräsentiert eine Teilgruppe der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Die Ergebnisse aus der Studie PANORAMA-2 ermöglichen so valide zusätzliche Aussagen mit niedrigem Verzerrungspotenzial zum patientenrelevanten medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für die spezielle Patientengruppe, die refraktär gegenüber einer Therapie mit BTZ ist. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Aussagekraft der im Dossier beschriebenen Daten ist somit sehr hoch. Sie sind für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

#### **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.*

Panobinostat ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 5a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung von Panobinostat als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens der Kombination von PAN+BTZ+DEX bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM bewertet, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten hatten. Die Aussagekraft der der Bewertung maßgeblich zugrundeliegenden randomisierten, aktiv-kontrollierten PANORAMA-1-Studie sowie der PANORAMA-2-Studie ist grundsätzlich hoch und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der PANORAMA-1-Studie ergibt sich das Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Panobinostat für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als **beträchtlich**. Die Ergebnisse der PANORAMA-2-Studie zeigen ergänzend für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib sind, ebenfalls einen **beträchtlichen** patientenrelevanten Zusatznutzen von Panobinostat. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt gemäß §5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Dies meint insbesondere die Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“.

Unter PAN+BTZ+DEX zeigte sich in der zulassungsrelevanten Subpopulation von PANORAMA-1 ein verlängertes progressionsfreies Überleben (Median: 12,48 Monate) und verlängertes Gesamtüberleben (Median: 26,12 Monate). Mit der Kombination von PAN+BTZ+DEX erreichten Patienten häufig ein komplettes oder nahezu komplettes Therapieansprechen (21,9 %), d. h. sie waren frei von MM-spezifischen schweren Symptomen, wie lytische Knochenläsionen und Weichteilplasmozytome. Die Behandlung mit PAN+BTZ+DEX bedeutet demnach für Patienten zusätzliche Monate ohne Verschlechterung der typischen klinischen Symptome des MM. Patienten profitieren zudem von einer verlängerten behandlungsfreien Zeit ohne Erkrankungsprogression: unter der Behandlung mit PAN+BTZ+DEX lag die mediane Behandlungsdauer bei 4,45 Monaten bei einem erzielten PFS von median 12,48 Monaten.

Die PANORAMA-2-Studie zeigt Behandlungsergebnisse für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die bereits therapierefraktär auf eine Vortherapie mit Bortezomib sind. Bei dieser besonders gravierenderen Therapiesituation und schlechteren individuellen Prognose profitieren diese Patienten unter der Therapie mit PAN+BTZ+DEX von einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,5 Monaten und einer Gesamtüberlebensdauer von im Median knapp 18 Monaten. Bei über einem Drittel der Patienten wurde in dieser BTZ-refraktären Therapiesituation unter PAN+BTZ+DEX ein Therapieansprechen erreicht.

Die in den Studien PANORAMA-1 und PANORAMA-2 beschriebenen unerwünschten Ereignisse sind für Patienten unter Therapie des rrMM nicht unerwartet. Die möglichen Ereignisse sind bekannt. Patienten sollten daher während der Behandlung adäquat hinsichtlich der potenziellen UE überwacht werden. Bei Auftreten können entsprechende therapeutische

Maßnahmen oder eine Dosisanpassung von Panobinostat bzw Bortezomib eingeleitet werden, gemäß der Fachinformation zu Farydak<sup>®</sup> (Panobinostat). Bei kontrollierbaren Nebenwirkungen ist daher ein medizinischer **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** für Pateinten mit MM in der rezidierten und refraktären Therapiesituation gegeben, die bereits mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

#### 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 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.	beträchtlich

#### 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>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</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>15</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.

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

<sup>14</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>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</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

*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).*

CLBH589D2308 (PANORAMA-1): Studienbericht (7), Registereinträge (28-31), Publikation (4).

CLBH589DUS71 (PANORAMA-2): Studienbericht (39), Registereinträge (32, 33), Publikation (5).

#### **4.7 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte*

---

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

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Farydak. 2015.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. 2015 Contract No.: EMA/COMP/683787/2012.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid vom 20. Februar 2014. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_2013-09-01-D-075\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf).
4. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Corradini P, Chuncharunee S, Lee J-J, Schlossman RL, Shelekhova T, Yong K, Tan D, Numbenjapon T, Cavenagh JD, Hou J, LeBlanc R, Nahi H, Qiu L, Salwender H, Pulini S, Moreau P, Warzocha K, White D, Bladé J, Chen W, de la Rubia J, Gimsing P, Lonial S, Kaufman JL, Ocio EM, Veskovski L, Sohn SK, Wang M-C, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Corrado C, Bengoudifa B-R, Binlich F, Richardson PG. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.
5. Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, Mukhopadhyay S, Ondovik MS, Khan M, Paley CS, Lonial S. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013;122(14):2331-7. Epub 2013/08/21.
6. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Miguel JS, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Alsina M, Rajkumar SV, Lacy M, Jakubowiak A, Dalton W, Boral A, Esseltine DL, Schenkein D, Anderson KC. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(10):3557-60.
7. Novartis. CLBH589D2308 - A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (PANORAMA-1) [Studienbericht]. 2014.
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekräftigkeit von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Abrufbar

unter:

[https://www.iqwig.de/download/N05-03C\\_Abschlussbericht\\_Stammzelltransplantation\\_bei\\_Multiplem\\_Myelom.pdf](https://www.iqwig.de/download/N05-03C_Abschlussbericht_Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf).

03C Abschlussbericht Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom.pdf.

11. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. British journal of haematology. 1998;102(5):1115-23.
12. Felix J, Aragao F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC cancer. 2013;13:122.
13. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet. 2009;374(9686):324-39.
14. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(15):3412-20.
15. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Jr., Epner E. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2010;10(6):464-8.
16. Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005;20(3):487-93.
17. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, Garcia-Larana J, Sureda A, de la Rubia J, Conde E, Martinez R, de Arriba F, Viguria MC, Besalduch J, Cabrera R, Gonzalez-San Miguel JD, Guzman-Zamudio JL, Gomez del Castillo MC, Moraleda JM, Garcia-Ruiz JC, San Miguel J, Lahuerta JJ, Grupo Espanol de MM, Programa para el Estudio de la Terape utica en Hemopatia M. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood. 2011;118(3):529-34.
18. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giralt S, Munshi NC, Jagannath S, International Myeloma Workshop Consensus P. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011;117(18):4701-5.
19. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, Rosinol L, Williams C, Blacklock H, Goldschmidt H, Hungria V, Spencer A, Palumbo A, Graef T, Eid JE, Houp J, Sun L, Vuocolo S, Anderson KC. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1129-40.
20. San Miguel J, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, Lonial S, Orłowski RZ, Sonneveld P, Ludwig H. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. The oncologist. 2006;11(1):51-61.
21. Harvey RD. Incidence and management of adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma receiving single-agent carfilzomib. Clinical pharmacology : advances and applications. 2014;6:87-96.
22. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-

sectional survey. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;21(2):599-607.

23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.

24. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. European journal of haematology. 2011;87(4):330-7.

25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.

26. Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, de la Loge C. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(6):976-82.

27. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, Gimsing P, Turesson I, Hajek R, Smith A, Graham L, Phillips A, Stead M, Velikova G, Brown J, Group EQoL. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. European journal of cancer. 2007;43(11):1670-8.

28. Novartis. NCT01023308 - Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma (PANORAMA-1) [Registereintrag clinicaltrials.gov]. 2014 [Zuletzt aktualisiert 09.09.2014; abgerufen am 28.05.2015];

Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01023308?term=NCT01023308&rank=1>.

29. Novartis. EUCTR2009-015507-52-SE -A study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (PANORAMA-1) [Registereintrag ICTRP]. 2012 [Zuletzt aktualisiert 09.10.2012; abgerufen am 28.01.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015507-52-SE>.

30. Novartis. 2009-015507-52 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (PANORAMA-1) [Registereintrag EU-CTR]. 2009 [Zuletzt aktualisiert 08.12.2009; abgerufen am 28.01.2015]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015507-52+>.

31. Novartis. 2009-015507-52 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (PANORAMA-1) [Registereintrag PharmNet.bund]. 2009 [Zuletzt aktualisiert 08.12.2009; abgerufen am 28.01.2015]; Abrufbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).

32. Novartis. NCT01083602 - Efficacy of Panobinostat in Patients With Relapsed and Bortezomib-refractory Multiple Myeloma (MACS1271). 2014 [Zuletzt aktualisiert 08.04.2015; abgerufen am 28.05.2015]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083602>.

33. Novartis. NCT01083602 - A Phase II, Multi-center, Single Arm, Open Label Study of Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed and Bortezomib-refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 28.05.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083602>.
34. Novartis. NCT02290431 - Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CLBH589D1201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290431>.
35. Novartis. NCT02290431 (ICTRP) - Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (CLBH589D1201). 2015 [Zuletzt aktualisiert 06.07.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02290431>.
36. Novartis. EUCTR2014-003239-21 - An expanded treatment protocol of panobinostat in combination therapy for relapsed and relapsed and refractory (RR) cancer of plasma cells (CLBH589D2001X). 2015 [Zuletzt aktualisiert 23.03.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003239-21-AT>.
37. Novartis. 2014-003239-21 - An open-label, multi-center, expanded treatment protocol of oral panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed and refractory multiple myeloma (CLBH589D2001X). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2015; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003239-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003239-21).
38. Novartis. 2014-003239-21 (PharmNet) - An open-label, multi-center, expanded treatment protocol of oral panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed and refractory multiple myeloma (CLBH589D2001X). 2015 [Zuletzt aktualisiert 14.04.2015; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.
39. Novartis. CLBH589DUS71 - A Phase II, multi-center, single arm, open label study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomibrefractory multiple myeloma (PANORAMA-2) [Studienbericht]. 2014.

**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>17</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>17</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**Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Database of Systematic Reviews, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

<b>Datenbank</b>	<b>MEDLINE /MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>01.09.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>1946 to August Week 3 2015 / August 31, 2015 / August 31, 2015</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Es wurden keine Filter verwendet</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	panobinostat.mp.	404
2	lbh589*.mp.	182
3	lbh 589*.mp.	18
4	nvp lbh*.mp.	3
5	farydak*.mp.	3
6	404950-80-7.rn.	0
7	or/1-6	443
8	exp multiple myeloma/	33786
9	(multiple* adj2 myelom\$6).mp.	40344
10	(plasma cell* adj2 myelom\$6).mp.	2291
11	(kahler* adj3 disease*).mp.	212
12	(kahler* adj3 morbus).mp.	3
13	m kahler.tw.	4
14	myelomatos*.mp.	741
15	plasm##ytom*.mp.	10327
16	or/8-15	48495
17	and/7,16	78

<b>Datenbank</b>	<b>EMBASE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>01.09.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>1974 to 2015 August 31</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Es wurden keine Filter verwendet</b>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp panobinostat/	2015
2	panobinostat*.mp.	2047
3	lbh589*.mp.	425
4	lbh 589*.mp.	812
5	nvp lbh*.mp.	14
6	nvplbh*.mp.	1
7	farydak.af.	6
8	404950-80-7.rn	1536
9	or/1-8	2160
10	exp multiple myeloma/	56371
11	(multiple* adj2 myelom\$6).mp.	61154
12	(plasma cell* adj2 myelom\$6).mp.	2590
13	(kahler* adj3 disease*).mp.	244
14	(kahler* adj3 morbus).mp.	3
15	m kahler.tw.	7
16	myelomatos*.mp.	771
17	plasm##ytom*.mp.	11761
18	or/10-17	68957
19	and/9,18	484

<b>Datenbank</b>	<b>COCHRANE Database of Systematic Reviews</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>01.09.2015</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>2005 to July 2015</b>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	panobinostat*.mp.	1
2	lbh589*.mp.	0
3	lbh 589*.mp.	0
4	nvp lbh*.mp.	0
5	farydak*.mp.	0
6	or/1-5	1

<b>Datenbank</b>		<b>COCHRANE Central Register of Controlled Trials</b>
<b>Suchoberfläche</b>		<b>Ovid</b>
<b>Datum der Suche</b>		<b>01.09.2015</b>
<b>Zeitsegment</b>		<b>July 2015</b>
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	panobinostat*.mp.	19
2	lbh589*.mp.	7
3	lbh 589*.mp.	0
4	nvp lbh*.mp.	0
5	farydak*.mp.	0
6	exp multiple myeloma/	735
7	(multiple* adj2 myelom\$6).mp.	1972
8	(plasma cell* adj2 myelom\$6).mp.	17
9	(kahler* adj3 disease*).mp.	0
10	(kahler* adj3 morbus).mp.	0
11	m kahler.tw.	0
12	myelomatos*.mp.	28
13	plasm##ytom*.mp.	25
14	or/1-5	20
15	or/6-13	1990
16	and/14,15	5

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<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**Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.09.2015
<b>Suchstrategie</b>	(myeloma OR myelomatosis OR kahler*) AND (panobinostat OR farydak OR LBH589 OR LBH-589)
<b>Treffer</b>	25

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.09.2015
<b>Suchstrategie</b>	(myeloma OR multiple-myeloma OR multiple-myelomas OR multiples-myeloma OR multiples-myelomas OR Kahler-disease OR Kahler-diseases OR morbus-kahler OR myeloma-multiplex OR myelomatosis OR myelomatoses OR plasma-cell-myeloma OR plasma-cell-myelomas) [CONDITIONS] AND (Panobinostat OR lbh-589 OR lbh589 OR lbh-589a OR lbh589a OR lbh-589b OR lbh589b OR nvp-lbh OR nvp-lbh589 OR nvp-lbh-589 OR farydak) [INTERVENTIONS]
<b>Treffer</b>	29

<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>	01.09.2015
<b>Suchstrategie</b>	( „panobinostat?“ ODER „lbh589?“ ) [active substance]
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.09.2015
<b>Suchstrategie</b>	(Panobinostat OR lbh-589 OR lbh589 OR lbh-589a OR lbh589a OR lbh-589b OR lbh589b OR nvp-lbh OR nvp-lbh589 OR nvp-lbh-589 OR farydak) AND (myeloma OR multiple-myeloma OR multiple-myelomas OR multiples-myeloma OR multiples-myelomas OR Kahler-disease OR Kahler-diseases OR morbus-kahler OR myeloma-multiplex OR myelomatosis OR myelomatoses OR plasma-cell-myeloma OR plasma-cell-myelomas)
<b>Treffer</b>	9

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

##### Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
	<p>Nicht zutreffend.</p> <p>Bei der Abstract-Sichtung der bibliografischen Literaturrecherche wurden nur die beiden relevanten Volltexte zur RCT CLBH589D2308 (PANORAMA-1) identifiziert.</p>	

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom (clinicaltrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	M. D. Anderson Cancer Center. NCT01301807 - Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301807</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(2)	M. D. Anderson Cancer Center. NCT01440582 - Combination Therapy of Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone and Panobinostat in Transplant Eligible New Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440582</a> .	andere Population (Patienten mit neu diagnostiziertem MM)
(3)	Novartis. NCT00445068 - Efficacy and Safety of LBH589B in Adult Patients With Multiple Myeloma (CLBH589B2203). 2013 [Zuletzt aktualisiert 08.05.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445068</a> .	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(4)	City of Hope Medical Center. NCT00962507 - Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. 2013	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Everolimus)

	[Zuletzt aktualisiert 13.02.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507</a> .	
(5)	SCRI Development Innovations. NCT01496118 - Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(6)	Case Comprehensive Cancer Center. NCT02057640 - MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2014; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Ixazomib)
(7)	Chari A. NCT01651039 - Phase II, Single-Center, Oral Panobinostat in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma (MM) (CLBH589DUS85T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 21.10.2014; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01651039</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid)
(8)	Emory University. NCT01549431 - A Phase I Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 18.03.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549431</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(9)	Novartis. NCT00532675 - Safety Study of LBH589 When Given in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Multiple Myeloma (CLBH589B2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 16.05.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532675</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid)

	<u>32675.</u>	
(10)	University of Arkansas. NCT00891033 - Panobinostat/Velcade in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 20.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891033</a> .	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(11)	Mayo Clinic. NCT00918333 - Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 23.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Everolimus)
(12)	Novartis. NCT02204553 - Expanded Treatment Prot of Panobinostat in Combo w/ Bortez and Dex in Pts w/ Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (CLBH589DUS94X). 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204553</a> .	anderer Studientyp (Expanded Access Programm)
(13)	Dana-Farber Cancer Institute. NCT01965353 - A Phase I Study Of Panobinostat/Lenalidomide/Bortezomib/Dex for Relapsed And Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965353</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid und Bortezomib)
(14)	Cavenagh J. NCT02145715 - Velcade, Thalidomide, Dexamethasone and Panobinostat Treatment and Panobinostat Maintenance in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 25.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145715</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Thalidomid und Bortezomib)
(15)	Oncotherapeutics. NCT00743288 - Melphalan and Panobinostat (LBH589) for the Treatment of Patients With Recurrent Multiple Myeloma	andere Intervention (Panobinostat in Kombination

	(CLBH589BUS15T). 2014 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2014; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743288</a> .	mit Melphalan)
(16)	Novartis. NCT00532389 - Safety Study of LBH589 When Given in Combination With Bortezomib in Adult Patients With Multiple Myeloma (CLBH589B2207). 2014 [Zuletzt aktualisiert 31.10.2014; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532389</a> .	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
(17)	Peter MacCallum Cancer Centre. NCT01658241 - Panobinostat Biological Correlates Study. 2015 [Zuletzt aktualisiert 11.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658241</a> .	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(18)	Novartis. NCT00621244 - A Study of Oral LBH589 in Adult Patients With Advanced Hematological Malignancies (CLBH589B2102). 2012 [Zuletzt aktualisiert 01.05.2012; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621244</a> .	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
(19)	Dana-Farber Cancer Institute. NCT00936611 - LBH589 in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (CLBH589CUS56T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 13.07.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936611</a> .	andere Population (Patienten mit Waldenstrom's Makroglobulinämie)
(20)	University of California. NCT01672229 - Bortezomib in Patients With Chronic Graft Versus Host Disease. 2014 [Zuletzt aktualisiert 11.07.2014; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672229</a> .	andere Population (Patienten mit Graft-versus-Host-Reaktion)

(21)	M.D. Anderson Cancer Center. NCT02506959 - Panobinostat Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Refractory/Relapsed Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 12.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506959</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Gemcitabin/Busulfan/Melphalan)
(22)	St. Jude Children's Research Hospital. NCT02518750 - Re-Induction Therapy for Relapsed Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750</a> .	andere Population (pädiatrische Patienten mit rezidivierter akuter lymphoblastischer Leukämie der T-Zellen oder Lymphom)

Thema:

## Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Novartis. NCT02204553 - Expanded Treatment Prot of Panobinostat in Combo w/ Bortez and Dex in Pts w/ Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (CLBH589DUS94X). 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204553</a> .	anderer Studientyp (Expanded Access Programm)
(2)	Case Comprehensive Cancer Center. NCT02057640 - MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Ixazomib)
(3)	Dana-Farber Cancer Institute. NCT01965353 - A Phase I Study Of Panobinostat/Lenalidomide/Bortezomib/Dex for Relapsed And Relapsed/Refractory	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid und

	Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.09.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965353</a> .	Bortezomib)
(4)	Cavenagh J. NCT02145715 - Velcade, Thalidomide, Dexamethasone and Panobinostat Treatment and Panobinostat Maintenance in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145715</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Thalidomid und Bortezomib)
(5)	The Alfred Hospital. ACTRN12613000219785 - Panobinostat maintenance in patients with multiple myeloma that have achieved less than complete remission following autologous stem cell transplantation. 2013 [Zuletzt aktualisiert 04.03.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000219785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000219785</a> .	andere Population (Anwendung nach Stammzell-Transplantation)
(6)	Chari A. NCT01651039 - Phase II, Single-Center, Oral Panobinostat in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma (MM) (CLBH589DUS85T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651039">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651039</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid)
(7)	Other North Shore Haematology Clinical Trial Unit. ACTRN12612000779875 - To explore the tolerance and activity of increasing doses of Panobinostat when given in combination with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone to patients with symptomatic Multiple Myeloma who have had no previous treatment. 2015 [Zuletzt aktualisiert 23.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000779875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000779875</a> .	andere Population (Patienten ohne Vorbehandlung)
(8)	Peter MacCallum Cancer Centre. NCT01658241 - Panobinostat Biological	andere Intervention

	Correlates Study. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01658241</a> .	(Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(9)	University of Leeds. EUCTR2012-000842-36 - The use of Panobinostat, administered in combination with Velcade, Thalidomise and Dexamethasone, in subjects with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. 2012 [Zuletzt aktualisiert 28.08.2012; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000842-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000842-36-GB</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Thalidomid und Bortezomib)
(10)	Emory University. NCT01549431 - A Phase I Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 30.03.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(11)	Ospedale Policlinico S. Matteo. EUCTR2011-005847-29 - An Open Label Phase II Study on the Use of Panobinostat in Combination with Bortezomib and Dexamethasone as Induction in Multiple Myeloma Patients Candidate to High-Dose Therapy. 2013 [Zuletzt aktualisiert 13.05.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005847-29-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005847-29-IT</a> .	andere Population (Patienten zur Induktionstherapie)
(12)	SCRI Development Innovations. NCT01496118 - Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 29.06.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496118</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(13)	M. D. Anderson Cancer Center. NCT01440582 - Combination Therapy of Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone and Panobinostat in Transplant Eligible New	andere Population (Patienten mit neu diagnostiziertem MM)

	Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440582">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440582</a> .	
(14)	M. D. Anderson Cancer Center. NCT01301807 - Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). 2015 [Zuletzt aktualisiert 07.09.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Carfilzomib)
(15)	City of Hope Medical Center. NCT00962507 - Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00962507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00962507</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Everolimus)
(16)	Mayo Clinic. NCT00918333 - Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma (CLBH589BUS17T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918333">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918333</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Everolimus)
(17)	University of Arkansas. NCT00891033 - Panobinostat/Velcade in Multiple Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 02.03.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891033">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891033</a> .	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(18)	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. EUCTR2007-007939-29 - A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF ORAL LBH589 PLUS MELPHALAN, PREDNISONE AND THALIDOMIDE (LB-MPT) IN ADVANCED, REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS (CLBH589BIT01T). 2012 [Zuletzt aktualisiert 19.03.2012; abgerufen am 29.07.2015];	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Melphalan)

	Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007939-29-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007939-29-IT</a> .	
(19)	Oncotherapeutics. NCT00743288 - Melphalan and Panobinostat (LBH589) for the Treatment of Patients With Recurrent Multiple Myeloma (CLBH589BUS15T). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743288">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743288</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Melphalan)
(20)	Novartis. NCT00621244 - A Study of Oral LBH589 in Adult Patients With Advanced Hematological Malignancies (CLBH589B2102). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621244">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621244</a> .	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
(21)	Novartis. NCT00532675 - Safety Study of LBH589 When Given in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Multiple Myeloma (CLBH589B2206). 2015 [Zuletzt aktualisiert 25.05.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532675</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid)
(22)	Novartis. EUCTR2006-006638-16 - A phase Ib, multi-center, open-label, dose-escalation study of oral LBH589 and IV bortezomib in adult patients with multiple myeloma (CLBH589B2207). 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006638-16-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006638-16-IT</a> .	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
(23)	Novartis. NCT00445068 - Efficacy and Safety of LBH589B in Adult Patients With Multiple Myeloma (CLBH589B2203). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx</a>	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)

	<a href="#">x?TrialID=NCT00445068.</a>	
(24)	Novartis. EUCTR2006-004087-31 - A Phase II Study Of Oral LBH589 In Adult Patients With Multiple Myeloma Who Have Received At Least Two Prior Lines Of Therapy And Whose Disease Is Refractory To The Most Recent Line Of Therapy (CLBH589B2203). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.01.2013; abgerufen am 29.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004087-31-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004087-31-DE</a> .	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)
(25)	M.D. Anderson Cancer Center. NCT02506959 - Panobinostat Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Refractory/Relapsed Myeloma. 2015 [Zuletzt aktualisiert 24.08.2015; abgerufen am 15.09.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506959">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506959</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Gemcitabin/Busulfan/Melphalan)

Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Ospedale Policlinico S. Matteo. 2011-005847-29 - An Open Label Phase II Study on the Use of Panobinostat in Combination with Bortezomib and Dexamethasone as Induction in Multiple Myeloma Patients Candidate to High-Dose Therapy. 2012 [Zuletzt aktualisiert 02.03.2012; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005847-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005847-29</a> .	andere Population (Patienten zur Induktionstherapie)
(2)	Novartis. 2006-004087-31 - A Phase II Study Of Oral LBH589 In Adult Patients With Multiple Myeloma Who Have Received At Least Two Prior Lines Of Therapy And Whose Disease Is Refractory To The Most Recent Line Of Therapy (CLBH589B2203). 2009 [Zuletzt	andere Intervention (Panobinostat nicht im zugelassenen Schema angewendet)

	aktualisiert 17.03.2009; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004087-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004087-31</a> .	
(3)	Novartis. 2006-006638-16 - A phase Ib, multi-center, open-label, dose-escalation study of oral LBH589 and IV bortezomib in adult patients with multiple myeloma (CLBH589B2207). 2013 [Zuletzt aktualisiert 07.10.2013; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006638-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006638-16</a> .	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)
(4)	Novartis. 2006-007030-35 - A phase Ib, multi-center, open-label, dose-escalation study of oral LBH589 when administered in combination with oral lenalidomide & dexamethasone in adult patients with multiple myeloma (CLBH589B2206). 2007 [Zuletzt aktualisiert 15.11.2007; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007030-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007030-35</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Lenalidomid)
(5)	University of Leeds. 2012-000842-36 - A Phase I/IIa trial of VTD-panobinostat treatment and panobinostat maintenance in relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma patients. 2012 [Zuletzt aktualisiert 26.07.2012; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000842-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000842-36</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Thalidomid und Bortezomib)
(6)	Novartis. 2005-003670-26 - A phase IA/II, two-arm, multi-center, open-label, dose-escalation study of LBH589 administered orally via different dosing schedules in adult patients with advanced hematological malignancies (CLBH589B2102). 2009 [Zuletzt aktualisiert 02.12.2009; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-</a>	anderer Studientyp (Dosisfindungsstudie)

	<u>003670-26.</u>	
(7)	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2007-007939-29 - A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN LABEL STUDY OF ORAL LBH589 PLUS MELPHALAN, PREDNISON AND THALIDOMIDE (LB-MPT) IN ADVANCED, REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS (CLBH589BIT01T). 2008 [Zuletzt aktualisiert 14.10.2008; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007939-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007939-29</a> .	andere Intervention (Panobinostat in Kombination mit Melphalan)

Thema:

Randomisierte Studien zu Panobinostat beim Multiplen Myelom (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
(1)	Goethe Universitaet Frankfurt. 2010-018699-26 - Phase I/II study with oral panobinostat maintenance therapy following allogeneic stem cell transplantation in patients with high risk MDS or AML (PANOBEST) (CLBH589BDE05T). 2010 [Zuletzt aktualisiert 25.10.2010; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	andere Population (Patienten mit MDS oder AML)
(2)	Novartis. 2009-010403-84 - A one year, open label, multicenter trial of LBH589 alone or in combination with ESA in red blood cell transfusion-dependent LOW and INT-1 MDS patients being either refractory to ESA or with a low probability of response - the GERman PANobinostat low Risk MDS trial (CLBH589BDE04). 2012 [Zuletzt aktualisiert 18.07.2012; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	andere Population (Patienten mit MDS)
(3)	Novartis. 2008-003016-35 - A phase II study of oral Panobinostat in adult patients with	andere Population (Patienten mit

	relapsed/refractory classical Hodgkin's Lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant (CLBH589E2214). 2013 [Zuletzt aktualisiert 11.07.2013; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	Hodgkin Lymphom)
(4)	Novartis. 2008-002983-32 - A Phase II Study of Oral Single Agent Panobinostat in Patients with Refractory de novo or secondary Acute Myelogenous Leukemia (AML) (CLBH589B2213). 2012 [Zuletzt aktualisiert 03.02.2012; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	andere Population (Patienten mit AML)
(5)	Medizinische Fakultät der TU München. 2008-002721-37 - An open-label, uncontrolled phase II trial of HDAC inhibitor LBH589 in patients with chemo-refractory metastatic gastric cancer overexpressing histone deacetylases (CLBH589BDE03T). 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.02.2013; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	andere Population (Patienten mit Magenkrebs)
(6)	Southern Europe New Drug Organization. 2007-007139-26 - A phase II study of the histone deacetylase inhibitor Panobinostat (LBH589) in patients with advanced Small Cell Lung Cancer (SCLC). 2009 [Zuletzt aktualisiert 01.07.2009; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <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> .	andere Population (Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom)
(7)	Novartis. 2009-014846-26 - A Phase III randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study of panobinostat for maintenance of response in patients with Hodgkin's lymphoma who are at risk for relapse after high dose chemotherapy	andere Population (Patienten mit Hodgkin Lymphom)

	andautologous stem cell transplant (CLBH589E2301). 2012 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2012; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	
(8)	Novartis. 2007-002449-19 - A phase Ib/IIa, trial of panobinostat in combination with trastuzumab in adult female patients with HER2 positive metastatic breast cancer whose disease has progressed during or following therapy with trastuzumab (CLBH589C2204). 2009 [Zuletzt aktualisiert 09.09.2009; abgerufen am 30.07.2015]; Abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	andere Population (Patienten mit Brustkrebs)

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-40 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 4-40 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PANORAMA-1

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, das Progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten, die mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason behandelt wurden, mit dem PFS der Patienten, die mit Placebo in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason behandelt wurden, zu vergleichen.</p> <p>Das wichtigste sekundäre Ziel war es, das Gesamtüberleben (OS) zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <p>Vergleich der ORR (Gesamtansprechrates) aus vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR), nahezu vollständigem Ansprechen (nearly Complete Response, nCR) und teilweisem Ansprechen (Partial Response, PR), Bestimmung der NCR-/CR-Rate, Bestimmung des minimalen Ansprechens (Minimal Response Rate, MRR), Bestimmung der Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR), die Bestimmung der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), die Beurteilung der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) vom ersten Auftreten von mindestens PR oder besserem Ansprechen, Beurteilung der Sicherheit der Kombinationstherapie, Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) und Symptome des Multiplen Myeloms (MM) sowie Auswertung der Pharmakokinetik (PK) von Panobinostat und Bortezomib in einer Untergruppe von (mindestens 20) japanischen Patienten.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<b>Studiendesign</b>	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, multinationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen mit einem gruppen-sequenziellen Design.</p> <p>Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panobinostat (PAN) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)</li> <li>• Placebo (PBO) + Bortezomib (BTZ) + Dexamethason (DEX)</li> </ul> <p>bei Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rezidivierendem Multiplen Myelom, die eine bis drei Therapielinien erhalten haben.</li> <li>• rezidivierendem und refraktärem Myelom, die unter vorheriger Bortezomib-Therapie nicht refraktär waren.</li> </ul>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine
4	<b>Probanden/Patienten</b>	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>1. Patienten mit nach IMWG 2003 diagnostiziertem Multiplem Myelom mit allen drei nachfolgenden Kriterien:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• monoklonale Immunglobuline</li> <li>• Knochenmarksplasmazellen <math>\geq 10\%</math> oder Plasmozytom</li> <li>• assoziierte Organ- oder Gewebe-Beeinträchtigung</li> </ul> <p>2. Patienten mit einer bis drei vorherigen Therapielinien, mit folgendem Status (nach IMWG 2003):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rezidivierend.</li> <li>• rezidivierend nach mindestens einer Therapielinie und refraktär gegenüber einer Therapielinie, ausgenommen BTZ.</li> </ul> <p>3. Patienten mit messbarer Erkrankung (nach IMWG 2003) mit folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum M-Protein <math>\geq 1</math> g/dl (<math>\geq 10</math> g/l).</li> <li>• Urin M-Protein <math>\geq 200</math> mg/24 h.</li> </ul> <p>4. Nach lokaler Strahlentherapie müssen zwei Wochen vergangen sein.</p> <p>5. Alter <math>\geq 18</math> Jahre.</p> <p>6. Der Patient hat einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-ECOG Leistungsstatus (LS) von <math>\leq 2</math>.</p> <p>7. Folgende Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Anzahl der Neutrophilen (ANZ) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>.</li> <li>• Blutplättchenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>.</li> <li>• Kalium-, Magnesium und Phosphorwerte im Normbereich.</li> <li>• Gesamtcalcium (korrigiert auf Serumalbumin) oder ionisiertes Calcium <math>\geq</math> unterer Grenzwert (LLN, Lower Limit of Normal) und bei erhöhten Werten nicht höher als CTCAE-Grad 1.</li> <li>• Nahrungsergänzungsmittel, wie Kalium, Calcium, Magnesium, und/oder Phosphor, können verabreicht werden, um Werte <math>&lt; LLN</math> zu korrigieren.</li> <li>• AST/GOT und ALT/GPT <math>\leq 2,5</math> mal oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal, ULN)</li> <li>• Gesamtserumbilirubin <math>\leq 1,5</math> ULN (oder <math>\leq 3,0</math> mal ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom).</li> <li>• Serumkreatininspiegel <math>\leq 1,5</math> x ULN oder errechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 60</math> ml/min.</li> </ul> <p>8. Der Patient hat vor Beginn der Screeninguntersuchungen eine Einverständniserklärung unterschrieben.</p> <p>9. Der Patient ist in der Lage, Kapseln zu schlucken.</p> <p>10. Der Patient muss in der Lage sein, die Kontrolltermine der Studie und weitere Anforderungen des Prüfplans einzuhalten.</p> <p>11. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss bei Baseline eine Schwangerschaft durch einen negativen Bluttest ausgeschlossen worden sein.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die bei allen vorherigen Therapielinien zur Behandlung des MM eine Progression aufgewiesen haben (primär refraktär).</li> <li>2. Patienten, die auf eine vorherige BTZ-Therapie refraktär waren (d. h. die nicht zumindest eine MR erreicht haben oder die während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis eine Progression aufgewiesen haben).</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation mit einer aktiven oder einer eine Immunsuppression erfordernde Graft-Versus-Host-Disease.</li> <li>4. Der Patient weist eine Unverträglichkeit gegen Bortezomib oder Dexamethason oder Bestandteile dieser Medikamente auf oder es besteht eine Kontraindikation auf eines der Medikamente aufgrund der landesspezifisch gültigen Packungsbeilage.</li> <li>5. Der Patient weist bei der klinischen Untersuchung innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine periphere Neuropathie <math>\geq</math> Grad 2 oder eine periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen auf.</li> <li>6. Der Patient hat eine vorherige Therapie mit Deacetylase-Inhibitoren einschließlich Panobinostat erhalten.</li> <li>7. Der Patient benötigt Valproinsäure zur Behandlung irgendeiner Erkrankung während der Studie oder in den fünf Tagen vor der ersten Gabe von Panobinostat bzw. des Prüfpräparats.</li> <li>8. Der Patient erhält gleichzeitig eine Anti-Krebstherapie (Bisphosphonate sind nur erlaubt, wenn mit der Einnahme vor Beginn der Screeningphase begonnen wurde).</li> <li>9. Der Patient weist innerhalb der letzten drei Jahre vor der ersten Gabe des Prüfpräparats ein weiteres primäres Malignom auf.</li> <li>10. Der Patient hat folgende Behandlungen erhalten : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq</math> 3 Wochen vor Studienbeginn eine Anti-Myelom-Chemo- oder andere Therapie einschließlich immunmodulatorischer Medikamente (IMiD) und DEX.</li> <li>• <math>\leq</math> 4 Wochen vor Studienbeginn eine experimentelle Therapie oder eine biologische Immuntherapie einschließlich monoklonaler Antikörper.</li> <li>• <math>\leq</math> 4 Wochen vor Studienbeginn eine Strahlentherapie oder <math>\leq</math> 2 Wochen vor Studienbeginn eine Strahlentherapie mit begrenztem Feld.</li> </ul> </li> <li>11. Der Patient hat sich bisher noch nicht von den mit den zuvor genannten Behandlungen assoziierten Toxizitäten erholt (&lt; CTCAE-Grad 2).</li> <li>12. Der Patient hatte <math>\leq</math> 2 Wochen vor Beginn der Einnahme des Prüfpräparats eine größere Operation oder hat sich noch nicht von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung erholt (&lt; CTCAE-Grad 2).</li> <li>13. Beim Patienten treten nachweislich Schleimhaut- oder innere Blutungen auf.</li> <li>14. Der Patient leidet an einer unbehandelten Diarrhoe (<math>\geq</math> CTCAE-Grad 2).</li> <li>15. Der Patient leidet an einer eingeschränkten Herzfunktion mit einem der folgenden Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) &lt; LLN.</li> <li>• Permanenter Herzschrittmacher.</li> <li>• Angeborenes langes QT-Syndrom.</li> <li>• Ventrikuläre Tachyarrhythmien.</li> <li>• Ruhebradykardie &lt; 50 Schläge pro Minute.</li> <li>• QTcF &gt; 450 ms im Screening-EKG.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständiger Linksschenkelblock (LSB), bifaszikulärer Block.</li> <li>• Klinisch signifikante Anomalien des ST-Segments und/oder der T-Welle.</li> <li>• Bestehendes instabiles Vorhofflimmern (ventrikuläre Ansprechrate &gt; 100 Schläge / Minute).</li> <li>• Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris ≤ 6 Monate vor Beginn der Einnahme des Prüfpräparats.</li> <li>• Symptomatische Stauungsinsuffizienz (New-York-Heart-Association-Klassifikationen III-IV).</li> <li>• Andere klinisch signifikante Herz- und vaskuläre Erkrankungen (z. B. unkontrollierte Hypertonie).</li> </ul> <p>16. Patienten, die Medikamente einnehmen, bei denen das Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls oder einer Verursachung einer Torsade-de-Pointes-Tachykardie besteht, und eine solche Behandlung vor Beginn der Einnahme des Prüfpräparats nicht abgebrochen oder ein anderes Medikament eingenommen werden kann.</p> <p>17. Patienten mit einer gastrointestinalen Störung oder einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Panobinostat signifikant verändern könnte (z. B. Geschwüre, nicht kontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Malabsorptionssyndrom, Verstopfung oder Magen- und/oder Dünndarmresektion).</p> <p>18. Der Patient weist irgendeine andere schwere und/oder unkontrollierte Begleiterkrankung auf (z. B. nicht kontrollierte Diabetes, aktive oder nicht kontrollierte Infektion, chronisch obstruktive oder chronisch restriktive Lungenerkrankungen, einschließlich einer Ruhedyspnoe jeglicher Ursache, nicht kontrollierte Fehlfunktion der Schilddrüse), die nicht akzeptable Sicherheitsrisiken verursachen oder die Einhaltung des Prüfplans gefährden könnte.</p> <p>19. Nachweislich HIV-positive Patienten oder Patienten mit einer aktiven bzw. behandelten Hepatitis B oder C (für das Screening ist kein Test erforderlich).</p> <p>20. Frauen während ihrer Schwangerschaft und Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht damit einverstanden sind, während der Studie und bis zu 3 Monate nach der Behandlung zur abschließenden Studienbeurteilung eine doppelte Empfängnisverhütungsmethode einzusetzen.</p> <p>21. Männer, die nicht damit einverstanden sind, während der Studie und bis zu drei Monate nach der Behandlung zur abschließenden Studienbeurteilung zur Verhütung eine Barrieremethode (Kondom) einzusetzen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	194 Zentren in 34 Ländern.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>PAN + BTZ + DEX zur oralen Einnahme (Studienarm) oder PBO + BTZ + DEX (Kontrollarm)</p> <p><b>Panobinostat/Placebo:</b> 20 mg zur oralen Einnahme</p> <p><b>Bortezomib:</b> 1.3 mg/m<sup>2</sup> i.v.</p> <p><b>Dexamethason:</b> 20 mg zur oralen Einnahme</p> <p><b>Behandlungsphase 1 (BP 1)</b></p> <p>Die Dauer des Behandlungszyklus in der BP 1 betrug 21 Tage. In BP 1 wurden insgesamt 8 Zyklen verabreicht. Die erste Panobinostat/Placebo-Dosis im ersten Zyklus entsprach Tag 1 des Behandlungszyklus.</p> <p><b>Behandlungsphase 2 (BP 2)</b></p> <p>BP 2 begann mit Zyklus 9. Ausschließlich Patienten, die einen stabilen Krankheitsstatus (NC= No Change) oder besser erreicht haben und keine Toxizitäten aufwiesen (CTCAE-Grade <math>\geq</math> 2), konnten in BP 2 eintreten. Die Dauer des Behandlungszyklus in BP 2 betrug 42 Tage. Es wurden maximal vier Zyklen verabreicht. Die erste Dosis Panobinostat/Placebo in Zyklus 9 entsprach Tag 1 des Behandlungszyklus.</p> <p><b>Panobinostat/Placebo-Verabreichung</b></p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, Panobinostat/Placebo drei Mal wöchentlich zur gleichen Tageszeit oral einzunehmen. Die Einnahmen mussten mindestens 30 Stunden auseinander liegen. Jede Dosis Panobinostat/Placebo musste mit einem großen Glas stillem Wasser (etwa 240 ml) eingenommen werden. Die Patienten wurden angewiesen, die Kapseln im Ganzen zu schlucken und sie nicht zu kauen. Falls während des Behandlungszeitraums Erbrechen auftrat, durfte die Dosis bis zur nächsten geplanten Verabreichung nicht erneut eingenommen werden. Die Patienten wurden angewiesen, Grapefruit, Grapefruitsaft, saure Orangen und sauren Orangensaft während der Behandlungsphase zu vermeiden.</p> <p><b>Verabreichung von Bortezomib</b></p> <p>Bortezomib (BTZ) wurde gemäß der Produktinformationen verabreicht.</p> <p>Vor jeder BTZ-Dosis mussten folgende Parameter erreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutplättchenzahl <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (supportive Blutplättchentransfusion war erlaubt);</li> <li>• ANZ <math>\geq 750/\mu l</math> (Gabe eines supportiven Wachstumsfaktors gemäß Prüfplan war erlaubt).</li> </ul> <p>Die Menge (in mg) der zu verabreichenden Substanz wurde auf Basis der Körperoberfläche bestimmt. Die Körperoberfläche wurde basierend auf dem Körpergewicht mit einem standardisierten Nomogramm errechnet. Die Dosis wurde an Tag 1 eines jeden Zyklus berechnet. Die verabreichte Dosis musste während jedes Zyklus gleich bleiben, wurde aber zu Beginn jedes neuen Zyklus erneut berechnet. Falls ein Patient eine auffallende Gewichtsveränderung innerhalb eines Zyklus (z. B. Zunahme oder Verlust von <math>\geq 8</math> lbs. oder 3,6 kg) zeigte,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>was durch eine außerplanmäßige Gewichtsmessung festgestellt wurde, wurde die Dosis dieses Patienten neu berechnet.</p> <p>Der Apotheker stellte das Präparat unter aseptischen Bedingungen anhand der Herstelleranweisungen her.</p> <p>BTZ wurde ausschließlich an teilnahmeberechtigte Patienten unter Beobachtung durch einen Prüfarzt verabreicht. BTZ (1,3 mg/m<sup>2</sup>) wurde als intravenöse Bolus-Injektion über drei bis fünf Sekunden verabreicht, gefolgt von einer Standard-Kochsalzlösung. Zwischen jeder Dosis BTZ mussten mindestens 72 Stunden liegen.</p> <p><b>Verabreichung von Dexamethason</b></p> <p>Dexamethason (DEX) ist ein käuflich erwerbliches Präparat zur oralen Einnahme, das in Form von 0,5 mg und 4 mg dosierten Tabletten erhältlich ist. Es wurde als tägliche Einzeldosis von 20 mg pro Tag an Tagen, an denen Bortezomib verabreicht wurde, oder an dessen Folgetagen verabreicht. Falls eine Dosis ausgelassen oder erbrochen wurde, musste der Patient dem regulären PAN- und BTZ-Dosisplan folgen. An Tagen, an denen BTZ verabreicht wurde, musste DEX vor BTZ eingenommen werden.</p> <p>Der Prüfer stellte die Einhaltung sicher, indem er den Patienten dazu anhielt, die Studienmedikation vorschriftsmäßig einzunehmen und indem er darauf aufmerksam machte, dass die Einhaltung aus Sicherheitsgründen für den Patienten und zur Validität der Studie notwendig sei. Der Patient wurde dazu angehalten, den Prüfer zu kontaktieren, falls er aus irgendeinem Grund nicht in der Lage war, die Studienmedikation vorschriftsmäßig einzunehmen.</p>
<b>6</b>	<b>Zielkriterien</b>	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Vergleich des Progressionsfreien Überlebens (PFS).</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><b>Wichtigstes sekundäres Ziel</b></p> <p>Vergleich des Gesamtüberlebens, Overall Survival (OS).</p> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) einschließlich der Complete Response (CR), der near Complete Response (nCR) und der Partial Response (PR).</li> <li>• Vergleich der nCR-/CR-Rate.</li> <li>• Vergleich der geringen Ansprechrates (Minimal Response Rate, MRR).</li> <li>• Vergleich der Zeit bis zum Therapieansprechen (Time to Response, TTR).</li> <li>• Vergleich der Zeit bis zur Progression (Time to</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progression, TTP).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Dauer des Therapieansprechens (Duration of Response, DOR) seit dem ersten Auftreten einer PR oder besser.</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit.</li> <li>• Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome des Multiplen Myeloms.</li> <li>• Evaluierung der Pharmakokinetik (PK) von Panobinostat und Bortezomib in einer Subgruppe japanischer Patienten.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte zur Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE, gestaffelt nach CTCAE, sowie schwerwiegende UE).</li> <li>• EKG-Parameter (z. B. Veränderung des QTcF gegenüber Studienbeginn, QTcF-Intervall).</li> <li>• Laborparameter.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr gute PR auf Basis der IMWG-Kriterien.</li> <li>• sCR auf Basis der IMWG-Kriterien.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn mit Begründung	Keine
<b>7</b>	<b>Fallzahl</b>	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der APEX-Studie wurde Bortezomib (BTZ) mit hoch dosiertem Dexamethason (DEX) bei Patienten mit wiederauftretendem MM und einer bis drei vorangegangenen Therapielinien verglichen (Richardson, et al 2005). Die Annahmen bezüglich der Fallzahlen basierten auf den Ergebnissen der APEX-Studie, wobei die mediane Zeit bis zu einer Progression (TTP) im BTZ-Arm bei 6,22 Monaten lag. Nachdem nur wenige nicht randomisierte Studien zugänglich waren, in denen progressionsfreies Überleben mit BTZ + DEX beurteilt wurde, wurden TTP-Daten aus der APEX-Studie als Basis für die Annahme verwendet, dass das durchschnittliche progressionsfreie Überleben im BTZ/DEX-Arm bei dieser Studie 7,5 Monate beträgt.</p> <p>Um die Fallzahl zu berechnen, wurden für das durchschnittliche Progressionsfreie Überleben (PFS) im Placebo/BTZ/DEX- und im PAN/BTZ/DEX-Arm jeweils 7,5 und 10,2 Monate (HR = 0,74) angenommen. Ein zweiseitiger Logrank-Test mit einem kumulativen Typ-1-Fehler von <math>\alpha = 0,05</math> und einer Power von <math>1-\beta = 90\%</math> wurde für den 3-Look-Gruppensequenzplan benutzt. Anhand der oben aufgeführten Annahmen und durch eine 1:1-Randomisierung der beiden Studienarme wurden insgesamt 460 Ereignisse benötigt.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass ursprünglich 30 Patienten pro Monat eingeschlossen werden sollten und eine finale PFS-</p>

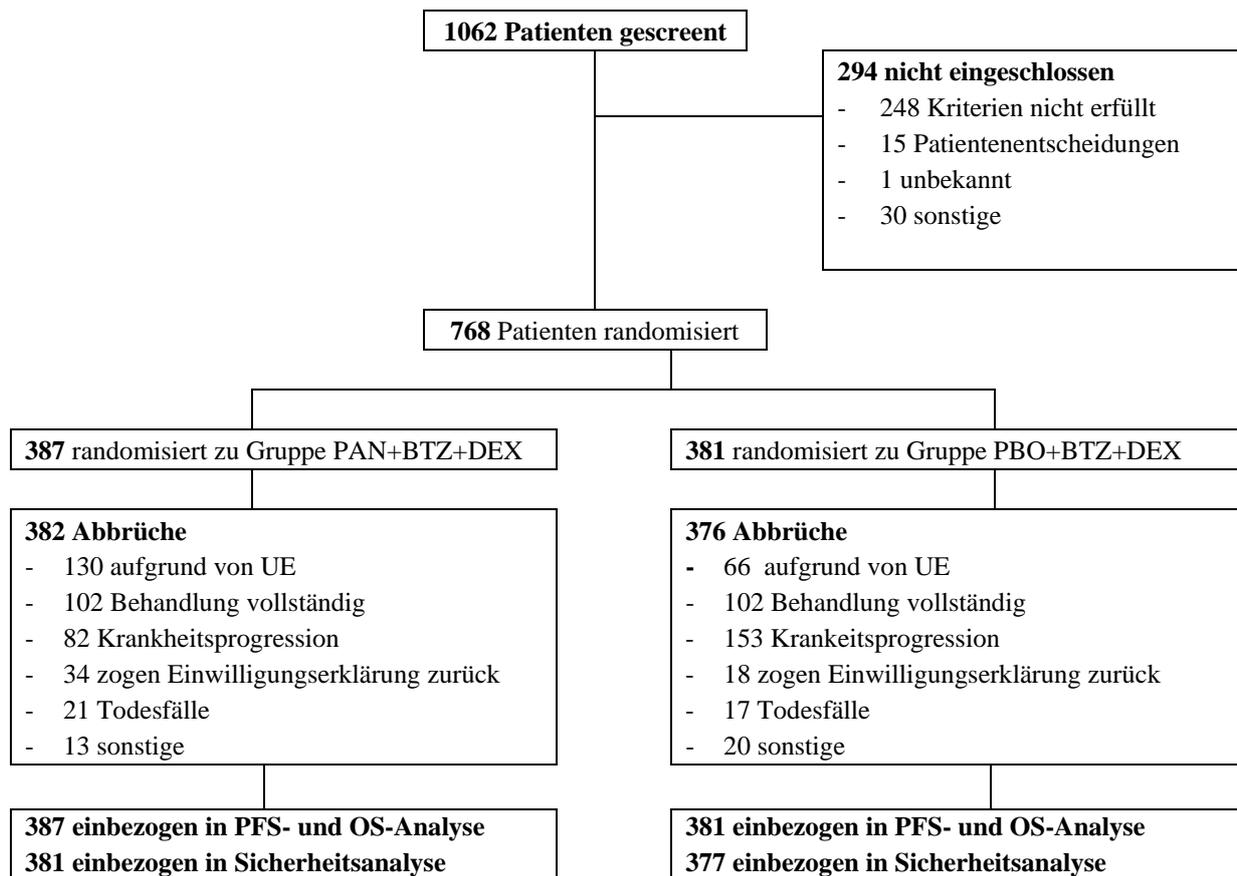
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse nach einem anvisierten Zeitraum von etwa 29 Monaten nach Studienbeginn erfolgen sollte, hätten 762 Patienten randomisiert werden müssen. Es wurde eine Lost-to-Follow-Up-Rate von etwa 20 % angenommen.</p> <p>Die endgültige Analyse des PFS wurde durchgeführt, wenn etwa 460 Fälle im FAS beobachtet wurden. Die Berechnung der Fallzahl wurde mit dem Software-Paket „EAST Version“ durchgeführt.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Das IDMC traf sich am 20. März 2012, um die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse laut Prüfplan zu analysieren. Mit dem Data-cut-off-Date 3. Oktober 2011 und 164 Fällen (35,6 % der anvisierten Gesamtzahl) hatte die Zwischenanalyse ergeben, dass die Studie die Grenze, an der sie aufgrund von Nutzen/Risiko-Kriterien gestoppt werden müsste, nicht erreicht hatte. Das IDMC empfahl, dass die Studie ohne Veränderungen weiterlaufen sollte.</p> <p>Die geplante zweite Zwischenanalyse wurde nach Amendment 5 nicht durchgeführt. Dementsprechend hat sich Novartis dazu entschlossen, die Studie weiterlaufen zu lassen, bis die endgültige Zahl von etwa 460 PFS Fällen eingetreten war. Es gab keine Veränderungen im Gruppendesign für die endgültige PFS- und OS-Analyse.</p> <p>Zusätzlich wurden in sechsmonatigen Abständen Sicherheitszwischenanalysen durch das IDMC durchgeführt. Im Ergebnis dieser Untersuchungen wurden keine bedeutenden Sicherheitsrisiken erkannt. Nach jeder Prüfung hielt das IDMC Novartis dazu an, die Studie unverändert weiterlaufen zu lassen.</p>
<b>8</b>	<b>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</b>	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierungsliste wurde durch das Interactive Voice Response System (IVRS) generiert. Dies ist ein validiertes System, das automatisch Patientennummern und Randomisierungsnummern zuteilt. Im IVRS wurde dem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt, die ihn in eine der beiden Studiengruppen zuordnete und eine individuelle Medikationsnummer für seine erste Studienmedikation vergab.</p> <p>Das Randomisierungsschema für Patienten wurde von einem Mitglied der Biostatistics-Quality-Assurance-Gruppe kontrolliert und genehmigt und nach Genehmigung geschlossen. Ein Exemplar der ursprünglichen Randomisierungsliste wurde dem Studienstatistiker sofort nach Database-Lock zum Abgleich mit der Randomisierungsliste in der klinischen Datenbank zur Verfügung gestellt.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Insgesamt wurden 768 teilnahmeberechtigte Patienten in einer 1:1-Verteilung in den Panobinostat- und den Kontrollarm randomisiert.</p> <p>Die zentrale Randomisierung wurde stratifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach der Anzahl an vorhergehenden Anti-Myelom-Therapielinien: 1 vs. 2 oder 3 und</li> <li>• nach der vorherigen Einnahme von Bortezomib: ja oder nein.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	Eine Block-Randomisierung mit Blockgröße 4 wurde ausgewählt, um eine Einhaltung der 1:1-Randomisierung innerhalb der Gruppe zu gewährleisten. Es wurde ein zentrales Randomisierungsschema benutzt. Das bedeutet, dass das IVRS-System immer den nächsten freien Randomisierungscode dem korrespondierenden Stratum oder dem Patienten (unerheblich von welchem Zentrum) zugeordnet hat.
10	Randomisierung, Durchführung: Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Sobald bestätigt werden konnte, dass der Patient alle Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien erfüllt hatte, rief der Prüfer (bzw. Mitarbeiter) das IVRS-System an oder loggte sich ein, um den Patienten in einen der beiden Behandlungsarme zu randomisieren. Die Randomisierungsnummer wurde dem jeweiligen Anrufer in keinem Fall mitgeteilt. Das IVRS-System war zu kontaktieren, wenn der Patient zur zweiten Visite (Baseline) erschienen war, um das Datum im System einzutragen. Alle darauffolgenden Visiten mussten ebenfalls im IVRS-System registriert werden.
11	<b>Verblindung</b>	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet?  Wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Patient, der Prüfer, das Zentrumspersonal, der Monitor und der Datenmanager waren hinsichtlich des Behandlungsarms verblindet, jedoch hinsichtlich der Behandlungsdosis von Panobinostat ab dem Randomisierungszeitpunkt bis zum Database-Lock unverblindet. Hier wurden die folgenden beiden Methoden angewandt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung streng vertraulich gehalten und konnten von niemandem eingesehen werden. Ausnahme war der PK-Analyst.</li> <li>• Die Identifizierung von Panobinostat-/Placebo-Behandlungen in den Behandlungsarmen wurde durch den Gebrauch von Studienmedikation mit identischer Verpackung, Label, Verabreichungsplan, Erscheinung und Geruch verhindert.</li> </ul>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Panobinostat bzw. ein entsprechendes Placebo wurden als 5mg-, 15mg- oder 20mg-Hart-Gelatine-Kapsel zur Verfügung gestellt.
12	<b>Statistische Methoden</b>	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen wurden bei allen randomisierten Patienten, d. h. im Full-Analysis-Set (FAS,) durchgeführt. Patienten im Safety-Set (alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation) wurden analysiert wie sie behandelt wurden. Das Per-Protocol-Set (PP-Set) umfasste alle FAS-Patienten ohne größere Protokoll-Abweichungen. <b>Tests:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre PFS-Analyse wurde mit einem stratifizierten Logrank-Test durchgeführt. Eine kumulative Typ-1-Fehlerrate von <math>\alpha = 0,05</math>, zweiseitig, wurde berücksichtigt.</li> <li>• Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde nur getestet, wenn der primäre Endpunkt des PFS statistisch signifikant war. Ungeachtet der Tatsache, ob das OS</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																																						
		getestet wurde oder nicht, wurde $\alpha$ für OS gemäß dem OS-Sequenzgruppenplan bei jeder PFS-Analyse angewandt.																																						
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt in Bezug auf Ethnie, Geschlecht, Alter, klinische Einteilung nach ISS, Niereninsuffizienz, Anzahl vorheriger MM-Therapielinien, vorherigen Gebrauch von BTZ oder IMiD oder IMiD und BTZ, auf vorherige Stammzelltransplantation, geographische Region, MM-Charakteristika sowie auf die zytogenetische Risikogruppe.																																						
-	Resultate																																							
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																							
<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 berücksichtigt wurden.	<table> <tbody> <tr> <td>PAN + BTZ + DEX</td> <td>N=387</td> </tr> <tr> <td>PBO + BTZ + DEX</td> <td>N=381</td> </tr> <tr> <td>PAN + BTZ + DEX</td> <td>N=381</td> </tr> <tr> <td>PBO + BTZ + DEX</td> <td>N=377</td> </tr> <tr> <td>PAN + BTZ + DEX</td> <td>N=387</td> </tr> <tr> <td>PBO + BTZ + DEX</td> <td>N=381</td> </tr> </tbody> </table>	PAN + BTZ + DEX	N=387	PBO + BTZ + DEX	N=381	PAN + BTZ + DEX	N=381	PBO + BTZ + DEX	N=377	PAN + BTZ + DEX	N=387	PBO + BTZ + DEX	N=381																										
PAN + BTZ + DEX	N=387																																							
PBO + BTZ + DEX	N=381																																							
PAN + BTZ + DEX	N=381																																							
PBO + BTZ + DEX	N=377																																							
PAN + BTZ + DEX	N=387																																							
PBO + BTZ + DEX	N=381																																							
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen.	<table> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>PAN + BTZ + DEX:</b></td> </tr> <tr> <td>Abnormale Testergebnisse</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Administrative Probleme</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Kein Follow-Up</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Neue Krebstherapie</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Einverständnis zurückgezogen</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>PBO + BTZ + DEX:</b></td> </tr> <tr> <td>Abnormale Testergebnisse</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Administrative Probleme</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsprogression</td> <td>153</td> </tr> <tr> <td>Neue Krebstherapie</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Einverständnis zurückgezogen</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	<b>PAN + BTZ + DEX:</b>		Abnormale Testergebnisse	3	Administrative Probleme	2	Unerwünschte Ereignisse	130	Todesfälle	21	Krankheitsprogression	82	Kein Follow-Up	1	Neue Krebstherapie	4	Protokollverletzung	3	Einverständnis zurückgezogen	34	<b>PBO + BTZ + DEX:</b>		Abnormale Testergebnisse	8	Administrative Probleme	1	Unerwünschte Ereignisse	66	Todesfälle	17	Krankheitsprogression	153	Neue Krebstherapie	7	Protokollverletzung	4	Einverständnis zurückgezogen	18
<b>PAN + BTZ + DEX:</b>																																								
Abnormale Testergebnisse	3																																							
Administrative Probleme	2																																							
Unerwünschte Ereignisse	130																																							
Todesfälle	21																																							
Krankheitsprogression	82																																							
Kein Follow-Up	1																																							
Neue Krebstherapie	4																																							
Protokollverletzung	3																																							
Einverständnis zurückgezogen	34																																							
<b>PBO + BTZ + DEX:</b>																																								
Abnormale Testergebnisse	8																																							
Administrative Probleme	1																																							
Unerwünschte Ereignisse	66																																							
Todesfälle	17																																							
Krankheitsprogression	153																																							
Neue Krebstherapie	7																																							
Protokollverletzung	4																																							
Einverständnis zurückgezogen	18																																							
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung																																							
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung.	<p>FPFV: 29.01.2010 LPLV: 01.03.2013</p> <p>Zum Datum des Data-Cut-Off für den CSR (10.09.2013) waren noch 58 Patienten in der Nachbehandlungs-Follow-Up-Phase und 416 Patienten in der Follow-Up-Phase zum Gesamtüberleben. Nach dem Database-Lock (29.11.2013) wurde die Nachbeobachtung gestoppt.</p>																																						

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde.	Überlebens-Follow-up wurde fortgesetzt, bis 415 Überlebens-Ereignisse eingetreten waren.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



Bei der PANORAMA-2 handelt es sich um eine offene, einarmige Zulassungsstudie zu Panobinostat im relevanten Anwendungsgebiet. Das Studiendesign von PANORAMA-2 erfüllt nicht die formellen Anforderungen eines RCT. Da es sich, unabhängig davon, bei PANORAMA-2 um eine relevante Zulassungsstudie handelt, die weitere Evidenz zur Anwendung von Panobinostat im zugelassenen Anwendungsgebiet liefert, wird sie im Dossier dargestellt.

Die im Anhang 4-E vorgegebenen CONSORT-Bögen sind nur für RCT anwendbar. Für die PANORAMA-2 wurde daher ein für einarmige Studien geeigneter Fragebogen zur Bewertung der Studienmethodik verwendet (TREND-Statement).

Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie PANORAMA-2

Thema	Item	Beschreibung
Titel und Zusammenfassung	1	<p>PANORMA-2 ist eine multizentrische, einarmige, unverblindete Studie der Phase II zu Panobinostat in Kombination mit Bortezomib (BTZ) und Dexamethason (DEX) bei Patienten mit rezidiviertem und Bortezomib-refraktärem Multiplem Myelom.</p> <p>Panobinostat ist ein Pan-Deacetylase-Inhibitor, der mit Bortezomib synergistisch Aggresom- und Proteasom-Signalwege inhibiert. PANORAMA-2 ist eine Phase-II-Studie, in der die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem und Bortezomib-refraktärem Multiplem Myelom (mit mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien einschließlich einer immunmodulatorischen Substanz und einer Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach einer Behandlung mit Bortezomib) untersucht wurde. 55 stark vorbehandelte Patienten wurden eingeschlossen.</p> <p>Die Gesamtansprechrate lag bei 34,5 % (1 nCR und 18 PR). Zusätzlich erreichten zehn Patienten ein minimales Ansprechen, woraus sich eine klinische Nutzenrate von 52,7 % ergibt. Die mittlere Expositionsdauer und das Progressionsfreie Überleben (PFS) lagen bei 4,6 bzw. 5,4 Monaten. Bei Patienten, die ein Ansprechen erreichen konnten, war die mittlere Zeit bis zu diesem Ansprechen 1,4 Monate, und die mittlere Dauer des Ansprechens lag bei 6,0 Monaten. Die meisten Unerwünschten Ereignisse der Grade 3 bzw. 4 waren (ungeachtet der Beziehung zur Studienmedikation) Thrombozytopenie (63,6 %), Müdigkeit (20,0 %) und Diarrhoe (20,0 %). Nur ein Patient hatte eine periphere Neuropathie 3. Grades. Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zeigte ein gutes Ansprechen bei stark vorbehandelten, Bortezomib-refraktären Patienten mit Multiplem Myelom.</p>
Einleitung/Hintergrund	2	<p>Obwohl die erstmalige Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) oft hohe Ansprechraten verzeichnet, bleibt die Krankheit weitestgehend unheilbar und fast alle Patienten erleiden einen Rückfall. Wenn Patienten einen Rückfall erleiden und refraktär gegenüber häufig verwendeten Medikamenten und Behandlungsmethoden werden (einschließlich dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib und den immunmodulatorischen Substanzen IMiD Lenalidomid und Thalidomid), verschlechtert sich ihre</p>

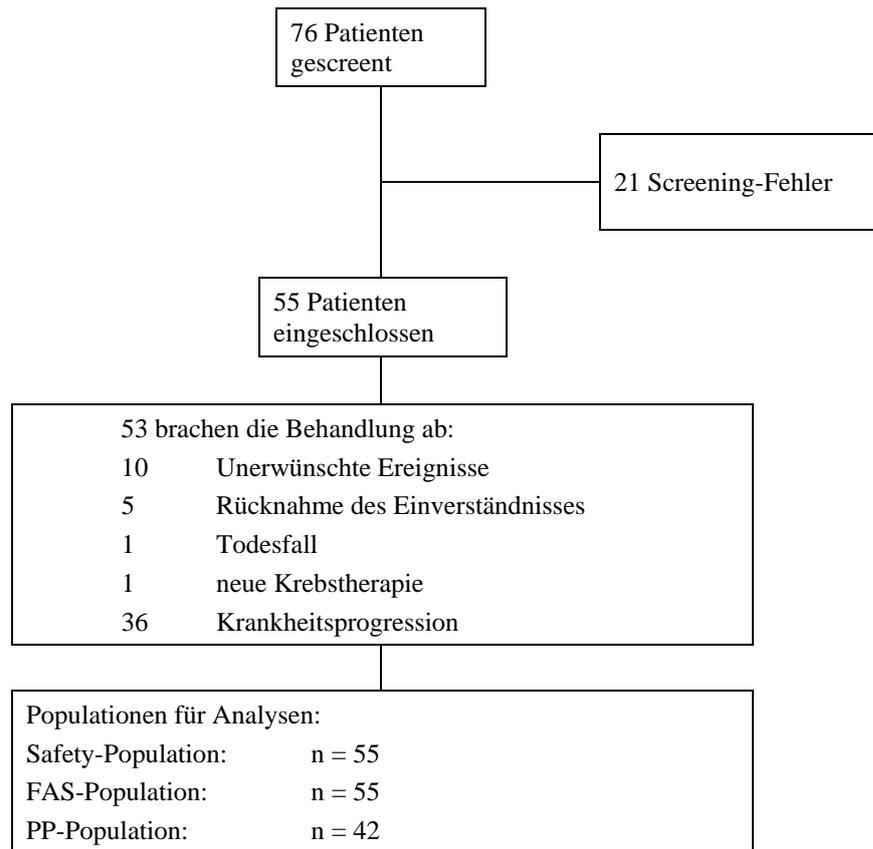
		<p>Prognose. Dies trifft besonders auf Patienten zu, die refraktär gegenüber Bortezomib sind und ein Rezidiv haben und/oder refraktär oder intolerant gegenüber IMiD sind. Diese Patienten haben eine mittlere Gesamtüberlebensrate (OS) und ereignisfreie Überlebensrate (EFS) von neun bzw. fünf Monaten und nur 20 % von ihnen sprechen auf darauffolgende Behandlungsmethoden mit Bortezomib an. Es besteht daher ein Bedarf an neuen Medikamenten, die ein Ansprechen bei MM-Patienten, die refraktär auf Bortezomib sind, bewirken.</p> <p>Panobinostat ist ein Pan-Deacetylase-Inhibitor. In präklinischen Studien führte die Inhibition von Aggresom- und Proteasom-Prozessen durch Panobinostat und Bortezomib zu einer synergetischen Zytotoxizität gegen MM.</p> <p>Panobinostat wurde vor Kurzem in einer Phase-1b-Dosis-Eskalations-/Erweiterungsstudie an Patienten mit rezidivierendem MM oder mit rrMM untersucht.</p> <p>In Kombination mit Bortezomib und Dexamethason lag die maximale tolerierte Dosis bei 20 mg, 3x wöchentlich in der Dosis-Eskalationsphase. In der Erweiterungsphase wurde Panobinostat zwei Wochen lang verabreicht, gefolgt von einer Woche Pause. Dieses Schema wies eine ähnliche Wirksamkeit auf und deutete darauf hin, dass Panobinostat im Vergleich zur wöchentlichen Einnahme so besser toleriert wurde. Es wurden insbesondere niedrigere Raten von hämatologischen Toxizitäten und eine längere Behandlungsdauer beobachtet. Die Dreifach-Kombination war wirksam. Es wurde eine Gesamtansprechrate (ORR) von 55 % bei allen Patienten und Ansprechrate von 37 % bei Bortezomib-refraktären Patienten erreicht.</p> <p>Die Studie PANORAMA-2 hatte zum Ziel, die Kombination aus Panobinostat mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit rezidivierendem und Bortezomib-refraktärem MM zu untersuchen.</p>
<b>Methoden</b>		
Studienteilnehmer	3	<p>Alle Patienten unterzeichneten vor Studieneintritt eine Einwilligungserklärung.</p> <p>Teilnahmeberechtigt waren erwachsene Patienten über 18 Jahren mit rezidivierendem und Bortezomib-refraktärem MM (Progression während oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Bortezomib-Behandlung), die zuvor mindestens zwei Therapielinien erhalten haben (darunter ein IMiD). Die Patienten mussten messbar erkrankt sein, definiert wie folgt: M-Protein <math>\geq 10</math> g/l oder Urin M-Protein <math>\geq 200</math> mg pro 24 Stunden, basierend auf den IMWG-Definitionen von 2003.</p> <p>Teilnahmeberechtigte Patienten mussten außerdem einen ECOG-Performance-Status <math>\leq 2</math> haben, eine absolute Anzahl der Neutrophilen <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> und eine Blutplättchenzahl <math>\geq 70 \times 10^9/l</math>. Zusätzlich mussten die Elektrolytwerte innerhalb des Normbereichs liegen und die Transaminasewerte mussten <math>\leq 2,5</math> des ULN sein.</p> <p>Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung, die eine vorhergehende MM-Therapie mit Deacetylase-Inhibitoren erhalten hatten oder bei denen eine aktive Graft-versus-Host-Disease nach allogener Stammzelltransplantation bekannt war (immunsuppressiv behandelt oder <math>\geq</math> Grad 2), wurden aus der Studie ausgeschlossen.</p>

		Es mussten mindestens 24 Patienten in den ersten Teil der Studie eingeschlossen werden. Falls mindestens vier der ersten 24 Patienten ansprachen, waren die Kriterien für die Rekrutierung weiterer 23 Patienten erfüllt. Weniger als vier Patienten mit Ansprechen hätten zum vorzeitigen Abbruch der Studie geführt.
Interventionen	4	Die gesamte Behandlungsdauer lag bei 48 Wochen, aufgeteilt in zwei Phasen: Behandlungsphase 1 (BP 1) umfasste acht dreiwöchige Zyklen (21 Tage) für insgesamt 24 Therapiewochen mit der Kombination PAN + BTZ + DEX. Behandlungsphase 2 (BP 2) umfasste vier sechswöchige Zyklen (42 Tage) für insgesamt 24 Wochen mit der Kombination von PAN + BTZ + DEX. Jeder Teilnehmer, der einen klinischen Nutzen erzielt hatte, konnte die Behandlung über 48 Wochen bis zur Krankheitsprogression weiterführen.  Patienten, die in BP 1 einen klinischen Nutzen von der Behandlung hatten (bis zum Ende von Zyklus 8), konnten die Studienbehandlung bis zum Zyklus 12 (Woche 48) fortführen (BP 2).
Studienziele	5	Die Studie PANORAMA-2 wurde entworfen, um die Wirksamkeit der Kombination PAN + BTZ + DEX bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem MM, die refraktär gegenüber der letzten Behandlung mit BTZ sind, zu evaluieren.
Endpunkte	6	Primäres Ziel war es, die Gesamtansprechrates (ORR) zu evaluieren; einschließlich des kompletten Ansprechens (CR), des nahezu kompletten Ansprechens (nCR) und des teilweisen Ansprechens (PR) nach acht Therapiezyklen.  Sekundäre Ziele waren die Evaluierung des minimalen Ansprechens (MR), der Zeit bis zum Therapieansprechen (TTR), der Dauer des Therapiensprechens (DOR), des Progressionsfreien Überlebens (PFS), der Zeit bis zur Progression (TTP), des Gesamtüberlebens (OS) sowie die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit.
Fallzahl	7	Die Fallzahl wurde basierend auf einem 2-Phasen-Design geschätzt, um die Nullhypothese einer Ansprechrates von $P \leq 10\%$ gegenüber einer alternativen Hypothese einer Ansprechrates von $P > 10\%$ zu testen. Es wurde eine einseitige Typ-1-Fehlerrate von 0,05 und eine Power von 80 % angewendet. Dies ergab eine Fallzahl von 47 Patienten.
Methoden der Zuordnung	8	PANORAMA-2 ist eine einarmige, unverblindete Studie.
Verblindung	9	PANORAMA-2 ist eine einarmige, unverblindete Studie.
Analyseeinheit	10	PANORAMA-2 ist eine einarmige, unverblindete Studie mit 55 Patienten.
Statistische Methoden	11	Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrates, definiert durch den Teil der Patienten mit dem besten gesamten Krankheitsansprechen (PR, CR, nCR oder PR).  Im ersten Schritt wurden 24 Patienten rekrutiert. Wenn vier von ihnen auf die Therapie ansprachen, konnten weitere 23 Patienten rekrutiert werden.  Um den primären Endpunkt zu erreichen, mussten mindestens neun von 47 Patienten auf die Therapie ansprechen. Es wurden statistische Tests auf einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,5

		durchgeführt. Effektschätzer und 95%-Konfidenzintervalle wurden für die Ansprechraten berechnet. Die Kaplan-Meier-Schätzer wurden für PFS und OS ermittelt.
<b>Ergebnisse</b>		
Patientenfluss	12	Siehe Flow-Chart am Ende der TREND-Liste.
Rekrutierung	13	FPFV: 22.06.2010 Insgesamt wurden 55 Patienten zwischen dem 22. Juni 2010 und dem 23. August 2011 eingeschlossen. Das Cut-Off-Datum für diese Analyse war der 4. Dezember 2012. Zwei Patienten waren zur Zeit des Cut-Off-Datums noch in Behandlung.
Charakteristika zu Studienbeginn	14	Von Juni 2010 bis Juli 2011 wurden 55 Patienten an zwölf Zentren in die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten zuvor mehrere Behandlungen (Median 4, zwischen 2 und 11), einschließlich solcher, die auf Bortezomib basierten (Median 2, zwischen 1 und 6). 40 Patienten (72,7 %) waren während ihrer letzten Bortezomib-Behandlung progredient, und 15 Patienten (27,3 %) binnen 60 Tagen nach ihrer letzten Bortezomib-Behandlung. Die mittlere kumulative Dauer vorhergehender Bortezomib-Behandlungen lag bei 8,7 Monaten (zwischen 1,6 und 42,6 Monaten). 27 Patienten (49,1 %) erhielten Bortezomib und 37 Patienten (67,3 %) erhielten Dexamethason in ihrer letzten Behandlungslinie. Alle außer einem Patienten hatten zuvor Lenalidomid oder Thalidomid erhalten. Mit der letzten Behandlung erreichten 21,8 % aller Patienten ein Ansprechen (1 CR = 1,8 % und 11 PR = 20,0 %). Die meisten Patienten (n = 37; 67,3 %) berichteten über eine Neuropathie bei einer der vorhergehenden Therapielinien.
Vergleichbarkeit der Studienarme	15	PANORAMA-2 ist eine einarmige, unverblindete Studie.
Patientenzahlen in Analysegruppen	16	Siehe Flow-Chart am Ende der TREND-Liste.
Ergebnisse zu den Endpunkten	17	Die Gesamtansprechraten lag bei 34,5 % (1 nCR und 18 PR). Weitere zehn Patienten erreichten ein minimales Ansprechen, woraus sich eine klinische Nutzenrate von 52,7 % ergibt. Die mittlere Expositionsdauer und das Progressionsfreie Überleben lagen bei 4,6 bzw. 5,4 Monaten. Bei Patienten, die ein Ansprechen verzeichnen konnten, lag die mittlere Zeit bis zu diesem Ansprechen bei 1,4 Monaten und die mittlere Dauer des Ansprechens bei 6,0 Monaten. Die häufigsten Unerwünschten Ereignisse der Grade 3 und 4, (ungeachtet der Beziehung zur Studienmedikation) waren Thrombozytopenie (63,6 %), Müdigkeit (20,0 %) und Diarrhoe (20,0 %). Nur ein Patient hatte eine periphere Neuropathie von Grad 3.
Zusätzliche Auswertungen	18	Supportive Analysen wurden für TTR, TTP, PFS und OS durchgeführt, um den Einfluss der Baseline-Charakteristika zu ermitteln. Die verwendeten Kovariaten waren: Alter, Myelom-Typ (Immunglobulin-Klasse), Stammzelltransplantationen, ECOG-Leistungsstatus und die Anzahl vorhergehender BTZ-Behandlungen. Wenn die Zahl der vorhergehenden BTZ-Behandlungen einen Einfluss hatte, dann wurde die Zahl der vorhergehenden Behandlungen zum Modell hinzugefügt.
Unerwünschte Ereignisse	19	98 % der Patienten hatten mindestens ein UE während des

		<p>Studienverlaufs. Insgesamt hatten 89,1 % der Patienten Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4. Bei 81,8 % aller UE wird ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Vier Patienten starben innerhalb von 28 Behandlungstagen und sieben (12,7%) brachen die Studienbehandlung aufgrund von UE ab, die in einem möglichen Zusammenhang mit der Medikation standen.</p> <p>Bei 37 Patienten (67,3 %) traten Störungen des Blut- und Lymphsystems der Grade 3 und 4 auf. Am häufigsten waren gastrointestinale Störungen (90,0 % vorwiegend Diarrhöe, Übelkeit, Verstopfung und Erbrechen). Es folgen: Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (81,8 %; vorwiegend Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie), allgemeinen Erkrankungen (81,8 % vorwiegend Müdigkeit, periphere Ödeme, Pyrexie, Astenie), Infektionen (74,5 % vorwiegend Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie, Sepsis), Erkrankungen des Nervensystems (72,7 % vorwiegend Schwindel, periphere Neuropathie, Dysgeusie), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (70,9 %; vorwiegend geringerer Appetit, Hypokalämie, Dehydration).</p> <p>Die häufigsten UE waren Diarrhöe (70,9 %), Müdigkeit (67,3 %), Thrombozytopenie (65,5 %), Übelkeit (60,0 %) und Anämie (47,3 %). Die Ereignisse waren vorwiegend von Grad 1 oder Grad 2, außer Thrombozytopenien (alle Grade: 65,5 %; Grade 3 und 4: 63,6 %). Die Häufigkeit von Hämorrhagien lag bei 1,8 %, und nur eine Hämorrhagie von Grad 3 (Epistaxis) wurde beobachtet. Kein Patient brach die Studie aufgrund von Thrombozytopenien ab. 15 Patienten hatten eine periphere Neuropathie (27,3 %), davon ein Patient (1,8 %) von Grad 3.</p>
<b>Diskussion</b>		
Interpretation	20	Der primäre Endpunkt ORR wurde bei 19 Patienten erfüllt (34,5 %; $p < 0,0001$ ). Zusätzlich erreichten 52 % der Patienten eine MR oder ein besseres Ansprechen. Bei dieser stark vorbehandelten Population konnte also mit der Kombination von Panobinostat, Bortezomib und Dexamethason ein Ansprechen bei 34,5 % der Patienten erreicht werden. Insgesamt waren die Toxizitäten in dieser Studie vergleichbar mit früheren Ergebnissen mit dieser Kombination und zudem beherrschbar.
Generalisierbarkeit	21	PANORAMA-2 war eine einarmige, unverblindete Studie. Die Anzahl der Patienten war gering, die Population entsprach aber der typischen Patientenpopulation mit einem hohen therapeutischen Bedarf aufgrund der Bortezomib-refraktären Therapiesituation.
Gesamtevidenz	22	Die Patienten erlangten eine ORR ( $\geq$ PR) von 34,5 % und eine Clinical Response Rate CBR ( $\geq$ MR) von 52,7 %. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Phase-1b-Studie überein.

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



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-1

**Studie: PANORAMA-1**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(11):1195-206.	San-Miguel, 2014
Novartis. CLBH589D2308 - A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled phase III study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (PANORAMA-1) [Studienbericht]. 2014.	Studienbericht PANORAMA-1 (soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich die Angaben im Folgenden immer auf den Studienbericht).

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der PANORAMA-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt und zentralisiert durch ein Interactive-Voice-Response-System / Interactive-Web-Response-System (IXRS).

---

1.

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die Randomisierungssequenz wurde über ein entsprechend validiertes System des IXRS-Providers erstellt. Patientennummern wurden dabei zufällig den Randomisierungsnummern (Randomisierungsliste) zugeordnet. Die Randomisierungsnummern wiederum waren den Behandlungsarmen zugeordnet. Die Randomisierung war stratifiziert nach Anzahl der Vortherapie-Linien (1, 2 oder 3) und nach dem Status der Vortherapie mit Bortezomib (ja / nein).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

2.

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die oben beschriebene Methode der automatischen Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern sichert die Verblindung der Gruppenzuteilung. Weiterhin waren Randomisierungsnummern einer spezifischen Medikationsnummer auf einer separaten Medikationsrandomisierungsliste zugeordnet. Hierüber waren die Medikationspakete zugeordnet. Die Randomisierungslisten wurden zentral erstellt. Eine Aufdeckung durch Patienten oder Studienpersonal am Zentrum war nicht möglich.

**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:

Die Patienten waren verblindet. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war durch den zentralen Randomisierungsprozess gesichert (s. o.). Weiterhin war die Medikation in Verpackung, Beschriftung, Einnahme-Schema und Erscheinung identisch, eine Entblindung darüber nicht möglich. Eine Entblindung war nur im Notfall erlaubt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Prüfarzt, Personal am Zentrum, untersuchender Arzt, mit der Auswertung der Daten betraute Personen) waren zwischen Randomisierung und Datenbankschluss verblindet (mit Ausnahme des unabhängigen Statistikers für die Zwischenanalyse und des IXRS-Personals). Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war durch den zentralen Randomisierungsprozess gesichert (s. o.). Weiterhin war die Medikation in

Verpackung, Beschriftung, Einnahme-Schema und Erscheinung identisch, eine Entblindung darüber nicht möglich. Eine Entblindung war nur im Notfall erlaubt.

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

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

---

Alle relevanten Endpunkte (Ausnahme: Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression) waren a priori definiert. Der Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression“ basierte auf den Auswertungen zum progressionsfreien Überleben und der Expositionsdauer, welche beide als Auswertungen a priori definiert waren. Eine Ergebnisunabhängige Berichterstattung war daher gesichert.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren relevanten Aspekte identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial in der Studie PANORAMA-1 wurde als niedrig eingeschätzt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine Verdeckung der Gruppenzuteilung lagen vor, es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Die Studienbehandlung wurde für Patient und Behandler vollständig verblindet durchgeführt.

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Für alle Endpunkte waren die Personen, die die Untersuchungen durchführten, verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Alle Patienten wurden im zugeordneten Behandlungsarm ausgewertet. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Für alle Endpunkte waren die Personen, die die Untersuchungen durchführten, verblindet.

---

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Alle Patienten wurden im zugeordneten Behandlungsarm ausgewertet. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig

---

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

---

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

---

Für alle Endpunkte waren die Personen, die die Untersuchungen durchführten, verblindet.

---

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Alle Patienten wurden im zugeordneten Behandlungsarm ausgewertet. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig

---

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechrate“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

---

**Endpunkt: Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Für alle Endpunkte waren die Personen, die die Untersuchungen durchführten, verblindet.

---

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Alle Patienten wurden im zugeordneten Behandlungsarm ausgewertet. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

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

---

Der Endpunkt war post hoc definiert, basiert aber auf den a priori definierten Endpunkten zum progressionsfreien Überleben und der Expositionsdauer. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Behandlungsfreie Zeit ohne Krankheitsprogression“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Unerwünschte Ereignisse wurden direkt vom Patienten berichtet oder durch den untersuchenden Arzt erfragt. Beide waren verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Analysen zur Sicherheit wurden wie üblich basierend auf dem Safety-Set durchgeführt. Alle Patienten wurden entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten hatten.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem Safety-Set entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Dieses Vorgehen ist üblich, von einer Verzerrung der Ergebnisse ist im Zusammenhang mit der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nicht zu rechnen.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Fragebögen zum QLQ-C30 und zum QLQ-MY20 wurden von den Patienten direkt ausgefüllt. Die Patienten waren verblindet.

---

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

---

Alle Analysen zu Patienten-Fragebögen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Die Auswertungen folgt insofern dem ITT-Prinzip. Der Anteil fehlender Bewertungen war jedoch hoch, die Verteilung zwischen den Behandlungsarmen aber gleichmäßig (s. auch Punkt 4).

---

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig

---

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

---

Der Anteil fehlender Bewertungen war hoch. Die Verteilung zwischen den Behandlungsarmen jedoch gleichmäßig. Dennoch ist bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine valide Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich. Eine Verzerrung des Ergebnisses ist wahrscheinlich.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie PANORAMA-1 als hoch eingeschätzt. Zwar wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde grundsätzlich umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

Allerdings war die Beantwortungsquote sehr gering, eine Verzerrung der Ergebnisse ist damit wahrscheinlich.

---

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PANORAMA-2

**Studie: PANORAMA-2**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. Blood. 2013. 122: 2331-2337.	Richardson, 2013
Novartis. CLB589DUS71 - A Phase II, multi-center, single arm, open label study of panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomibrefractory multiple myeloma (PANORAMA-2) [Studienbericht]. 2014.	Studienbericht PANORAMA-2 (soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich die Angaben im Folgenden immer auf den Studienbericht)

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der PANORAMA-2-Studie handelt es sich um eine offene, einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     nein

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

---

Alle relevanten Endpunkte waren a priori definiert. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist daher gesichert.

---

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

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

---

Es wurden keine weiteren relevanten Aspekte identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.  
Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

ja       nein

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

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie PANORAMA-2 wurde unverblindet durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

**Endpunkt: Ansprechrate****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie PANORAMA-2 wurde unverblindet durchgeführt.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

**Endpunkt: Behandlungsfreie Zeit ohne Erkrankungsprogression****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie PANORAMA-2 wurde unverblindet durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Alle Wirksamkeits-Analysen wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt. Die Auswertungen folgen daher dem ITT-Prinzip.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Unerwünschte Ereignisse wurden direkt vom Patienten berichtet oder durch den untersuchenden Arzt erfragt. Beide waren unverblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Analysen zur Sicherheit wurden wie üblich basierend auf dem Safety-Set durchgeführt. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, konnte die Auswertung nur im ursprünglich zugeordneten Behandlungsarm erfolgen.

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Der Endpunkt war a priori definiert. Die Berichterstattung ist damit ergebnisunabhängig.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine weiteren Aspekte identifiziert, die zu Verzerrung führen könnten.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend, es handelt sich um eine einarmige Studie ohne Vergleichsgruppe.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

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

---



---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---