

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>)*

Celgene GmbH

### **Modul 4 A**

*IMNOVID<sup>®</sup> ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und –analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	61
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	75
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	76
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	89
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT.....	121
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT.....	133
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	151

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	160
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	167
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	167
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	167
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	167
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	168
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	168
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	170
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	170
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	171
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	171
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	171
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	173
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	173
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	174
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	174
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	174
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	175
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	175
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	175
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	180
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	198
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	199
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	199
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	199
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	199
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	200
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	202
4.7	Referenzliste.....	202
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>214</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>221</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>224</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>225</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>243</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>253</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss .....	14
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen und Sicherheit.....	27
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomlast, Lebensqualität und Sicherheit gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D.....	27
Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Studienbewertung .....	33
Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	39
Tabelle 4-6: Zensierungsmethodik bei dem Endpunkt PFS.....	50
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	76
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-19: Zeitpunkt und Art des Behandlungswechsels für den jeweiligen Datenschnitt.....	81
Tabelle 4-20: Gesamtüberleben aus RCT adjustiert für den Behandlungswechsel .....	84
Tabelle 4-21: Korrekturfaktoren für das <i>Two-stage</i> Modell .....	86
Tabelle 4-22: Operationalisierung von PFS .....	89

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-24: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-25: Progression als signifikante Determinante reduzierter Lebensqualität bzw. erhöhter Symptomlast (Morbidität).....	94
Tabelle 4-26: Operationalisierung von TTP.....	95
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-29: Operationalisierung der Ansprechrate gemäß IMWG .....	99
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-32: Mindestens partielles Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien als Determinante verbesserter Lebensqualität bzw. reduzierte Symptomatik/Morbidität.....	103
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Ansprechrate gemäß EBMT .....	104
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Ansprechrate gemäß der EBMT-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-36: Operationalisierung des klinischen Ansprechens .....	108
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-39: Operationalisierung der Symptomlast gemäß Patientenfragebögen.....	112
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-41: Übersicht der MCIDs der Symptomskalen (MM-003 und Literatur).....	115
Tabelle 4-42: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomlast gemäß EORTC QLQ-C30 und MY20 (PRO-Population) .....	117
Tabelle 4-43: <i>LS-Means</i> des <i>Mixed Model</i> für die Veränderung der Symptomlast (EORTC QLQ-C30 und MY20) (PRO-Population).....	119
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität .....	121
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-46: Adhärenzraten bei der Lebensqualitätserhebung (PRO-Population).....	123
Tabelle 4-47: Übersicht der MCIDs der Lebensqualität (MM-003 und Literatur) .....	127

Tabelle 4-48: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (PRO-Population) .....	128
Tabelle 4-49: <i>LS-Means</i> des <i>Mixed Model</i> für die Veränderung der Lebensqualität (PRO-Population) .....	130
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	133
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-52: Übersicht über Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-53: Detailübersicht der Unerwünschten Ereignisse (CTC Grad 3-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-54: Operationalisierung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20) .....	145
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-56: MCIDs für Nebenwirkungen der Behandlung gemäß EORTC QLQ-MY20 (MM-003 und Literatur) .....	147
Tabelle 4-57: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20) .....	148
Tabelle 4-58: <i>LS-Means</i> des <i>Mixed Model</i> für die Veränderung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20) .....	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte PFS, OS, TTP, Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien, Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien .....	152
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Interaktionstests der Morbiditätsendpunkte aus den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 .....	153
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests der Lebensqualitätsendpunkte aus den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 und EQ-5D <i>Utility Index Score</i> .....	154
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte .....	155
Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunkts OS nach Alter .....	156
Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patientenfragebögen bzgl. Morbidität .....	157
Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patientenfragebögen bzgl. Lebensqualität .....	158
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	168
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	169
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	169

Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	169
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	171
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	172
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	174
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	182
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	199
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-003.....	243
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-003 .....	253

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MM-003 .....	70
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (1. September 2013), inkl. des HD-Dex-Arms, der für den Effekt des Behandlungswechsels adjustiert wurde ( <i>Two-stage</i> Modell mit kombiniertem Korrekturfaktor ohne Kovariablen) .....	87
Abbildung 4-5 (Anhang): Flussdiagramm der eingeschlossenen Studie - RCT .....	252

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COMP	<i>Committee for Medicinal Products</i>
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
CR	Komplettes Ansprechen ( <i>Complete Response</i> )
CTC	<i>Common Terminology Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
d	Tag ( <i>day</i> )
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dl	Deziliter
EBMT	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (seit 2009: EMA)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EPO	Erythropoetin
et al.	et alii
etc.	et cetera
e.V.	eingetragener Verein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde ( <i>hour</i> )
HD-Dex	hoch-dosiertes Dexamethason ( <i>High-Dose Dexamethasone</i> )
HIV	humanes Immundefizienzvirus ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IDMC	<i>Independent Data Monitoring Committee</i>
i.d.R.	in der Regel
IMiD	immunmodulierende Substanz ( <i>Immunomodulatory Drug</i> )
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAC	<i>Independent Response Adjudication Committee</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IVRS	Interaktives Voice-Response System
IWRS	Interaktives Web-Response System
J	Jahre
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LD-Dex	niedrig-dosiertes Dexamethason ( <i>Low-Dose Dexamethasone</i> )
m	männlich
MCID	<i>Minimum Clinically Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
Mo	Monat
MR	minimales Ansprechen ( <i>Minimal Response</i> )
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n. a.	nicht anwendbar
n. b.	nicht berichtet
n. e.	nicht erreicht
n. s.	nicht signifikant
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
Nr.	Nummer
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
p	p-Wert
PD	Krankheitsprogression ( <i>Progressive Disease</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
p. o.	per os
Pom	Pomalidomid
PR	partielles Ansprechen ( <i>Partial Response</i> )
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PS	<i>Performance Status</i>
qd	quaque die
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
QLQ-MY20	<i>Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RPSFT	<i>Rank preserving structural failure time</i>
rrMM/RRMM	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
sCR	stringentes komplettes Ansprechen ( <i>Stringent Complete Response</i> )
SD	stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> )
SEM	Standardfehler des Mittelwerts ( <i>Standard Error of Mean</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
SPM	sekundäres Primärmalignom ( <i>Second Primary Malignancy</i> )
STD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen ( <i>Time to Treatment-Failure</i> )
TTP	Zeit bis zur Progression ( <i>Time to Progression</i> )
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
USA	<i>United States of America</i>
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen ( <i>Very Good Partial Response</i> )
vs.	versus
vsl.	voraussichtlich
w	weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wo	Woche
z. B.	zum Beispiel

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, soll untersucht werden. Als Zielparameter werden patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* berücksichtigt.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie hierbei wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für IMNOVID<sup>®</sup> [...] ist, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes (nachfolgend: **Patientengruppe A**)
- für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: Best Supportive Care (nachfolgend: **Patientengruppe B**)

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dieser Einstufung kann der pU bzgl. zwei Aspekten nicht folgen.

Zum einen kann nach Ansicht der Celgene GmbH in diesem Anwendungsgebiet lediglich IMNOVID<sup>®</sup> (Pomalidomid) als zweckmäßig angesehen werden (siehe detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1).

Außerdem ist die Größe der Patientengruppe B im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (rrMM)) und diese spielt damit in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1).

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, erfolgt im Folgenden sowohl für Patientengruppe A als auch für Patientengruppe B eine Darstellung und Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Basis der vom G-BA festgelegten ZVT. Als Basis der Bewertung werden, wo möglich, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) verwendet.

## Datenquellen

Als Datenquellen zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason dienten zum einen interne Daten- und Informationssysteme von Celgene, zum anderen die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu* und *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)* und *Pharm.Net Bund*. Hierbei wurde nach abgebrochenen, abgeschlossenen und laufenden Studien zu Pomalidomid gesucht, bei denen das Unternehmen Celgene Sponsor bzw. finanziell beteiligt war. Zusätzlich wurde eine Suche nach Studien „Dritter“ durchgeführt. Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials durchgeführt.

## Einschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien sind in Tabelle 4-1 ersichtlich.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
E2	Intervention: Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason
E3	Vergleichstherapie: <b>Patientengruppe A:</b> eine zielgerichtete Therapie gemäß Definition des G-BA* <b>Patientengruppe B:</b> Best Supportive Care (BSC)
E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.2 formulierten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Studiendauer: keine Mindestdauer anwendbar, da die Studiendauer ereignisgesteuert ist

\*Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Doxorubicin (liposomal), Interferon-alfa-2b, Melphalan, Prednison/Prednisolon, Vincristin.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten.

Zuerst wurden methodische Charakteristika randomisierter klinisch kontrollierter Studien endpunktübergreifend **auf Studienebene** untersucht. Diese Beurteilung betraf das Studiendesign, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuweisung sowie die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler. Weiterhin sind Verzerrungen bei der Berichterstattung und andere verzerrende Aspekte in die Beurteilung eingeflossen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung als *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden.

In einem weiteren Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse **auf Endpunktebene** beurteilt. Hierbei wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des *Intention-to-Treat*-(ITT)-Prinzips, eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte bewertet. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändern würden.

Für die vorliegende RCT MM-003 lagen drei unterschiedliche Datenschnitte vor (7. September 2012, 1. März 2013 und 1. September 2013). Für diese wurde das Verzerrungspotential getrennt bewertet, da sich das Verzerrungspotenzial bei diesen Datenschnitten teilweise unterscheidet.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Einzelstudien- und Endpunktebene eine Kategorisierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit in eine hohe Ergebnissicherheit (Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial), eine mäßige Ergebnissicherheit (Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial) bzw. eine geringe Ergebnissicherheit (Ergebnisse aus einer nicht randomisierten vergleichenden Studie).

Die eingeschlossenen Studien wurden studienbezogen anhand der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trial*-(CONSORT)-*Statements 2010* beschrieben (Tabelle 4-77). In diesem Rahmen erfolgte eine Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz [*Allocation Concealment*], Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung).

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass hoch-dosiertes Dexamethason für alle Patienten im Anwendungsgebiet adäquat ist und zudem nach Pomalidomid über die stärkste Evidenz im Anwendungsgebiet rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom verfügt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Es war vor der Zulassung von Pomalidomid für die Patienten im Anwendungsgebiet mindestens gleichermaßen (oder besser) geeignet als andere zugelassene Therapien. Somit ist hoch-dosiertes Dexamethason die am besten geeignete zielgerichtete Therapie unter den vom G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen. Der Nutzen von Pomalidomid+niedrig-dosiertem Dexamethason wird daher nachfolgend gegenüber hoch-dosiertem Dexamethason diskutiert. Grundlage der Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) in der **Patientengruppe A** war eine randomisierte klinische Studie der Phase III von Pom+LD-Dex gegen hoch-dosiertes Dexamethason als Monotherapie (HD-Dex). In die Studie wurden Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben gemäß der späteren Zulassung eingeschlossen. Die Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in den patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Sicherheit* und den jeweiligen weitergehenden Operationalisierungen.

Gemäß den Suchergebnissen aus Modul 3, Abschnitt 3.1.2 der Literaturrecherche wurden keine randomisierten Studien gefunden, die eine der genannten zielgerichteten Therapien mit HD-Dex oder Pom+LD-Dex verglichen, so dass weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich von Pom+LD-Dex gegen eine der anderen zielgerichteten Therapien in der Patientengruppe A möglich ist.

Für **Patientengruppe B** liegt gemäß den Suchergebnissen aus Modul 3, Abschnitt 3.1.2 sowie der bibliographischen Literaturrecherche und Studienregistersuche im vorliegenden Modul 4 keine Studie mit Best Supportive Care vor, so dass weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich in dieser Indikation möglich ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Aus diesem Grund wird der Nutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC nachfolgend für die jeweiligen Endpunkte/Nutzendimensionen anhand von historischen Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie dargestellt.

### Aussagekraft der Nachweise

#### Patientengruppe A

Die Studie MM-003 genügt für einen Beleg des Zusatznutzens, da sie besondere Qualitätskriterien erfüllt (siehe IQWiG Methoden 4.2, S.47, (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015)). Diese sind: die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens zehn Zentren, der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ), das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent und die Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor.

Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) sowie die Endpunkte Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) und Ansprechen liegt eine hohe Ergebnissicherheit für den ersten Datenschnitt am 7. September 2012 vor. Patienten im HD-Dex-Arm hatten bei einer Progression die Möglichkeit in eine Begleitstudie (MM-003/C) zu wechseln und mit Pomalidomid als Monotherapie behandelt zu werden.

Nachdem die Studie in der Interimsanalyse sowohl für den primären Endpunkt (PFS) als auch für das Gesamtüberleben bereits einen signifikanten Vorteil zeigte, empfahl das IDMC, auf Basis des ersten Datenschnitts vom 7. September 2012, den Patienten des HD-Dex-Arms eine Behandlung mit Pomalidomid zu ermöglichen.

Um einer potentiellen Verzerrung durch das unverblindete Studiendesign vorzubeugen, wurden die Ereignisse Progression und Ansprechen für den ersten Datenschnitt zum 7. September 2012 zusätzlich zur Prüfarzt-Bewertung auch verblindet durch ein *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) beurteilt. Nach der IDMC-Empfehlung am 9. Oktober 2012 wurde die IRAC-Bewertung eingestellt, da der Hauptteil der Studie beendet war und das langfristige follow-up des Gesamtüberlebens im Fokus stand. Aus diesem Grund kann für die beiden späteren Datenschnitte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

Für die beiden späteren Datenschnitte liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor, da hier Patienten im HD-Dex-Arm nach der erfolgreichen primären PFS-Analyse bereits ohne Progression in den Pom+LD-Dex-Arm wechseln konnten, so dass diese Endpunkte zuungunsten von Pom+LD-Dex verzerrt sind und ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann.

Für das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) liegt für alle Datenschnitte ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da bereits vor dem ersten Datenschnitt Patienten im HD-Dex-Arm nach einer Progression zu einer Pomalidomid-Therapie wechseln konnten. 29, 53 bzw. 56 % der Patienten im HD-Dex-Arm profitierten an den drei Datenschnitten bereits von einer Pomalidomid-Therapie, wodurch der Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex bzgl. des Gesamtüberlebens unterschätzt wird. Aufgrund der einseitigen Verzerrung ist trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Um das Ausmaß der einseitigen Verzerrung zu beurteilen, wurden für den Behandlungswechsel adjustierte Analysen durchgeführt.

Für die Endpunkte Klinisches Ansprechen, Symptomlast und Lebensqualität/Funktionalität gemäß Patientenfragebögen, sowie Sicherheit liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor, da hier ein erhöhtes Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusammengefasst ist der vorliegende direkte Vergleich zwischen Pom+LD-Dex und HD-Dex aufgrund der Evidenzstufe, der Studienqualität und der Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte geeignet, **Belege** des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens für die **Patientengruppe A** abzuleiten.

Für **Patientengruppe B** wird der Nutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC nachfolgend für die jeweiligen Endpunkte/Nutzendimensionen anhand von historischen Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie dargestellt. Hieraus können Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Zu beachten ist hierbei weiterhin, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Abschnitt 4.2.1).

### **Studiendesign**

Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde eine Interimsanalyse (vorzeitiger Abbruch nur bei wahrscheinlicher Erfolglosigkeit der Studie (*Futility*)) und eine finale Analyse durchgeführt. Primär wird der Zusatznutzen auf Basis der Daten zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (7. September 2012, mediane Nachbeobachtungszeit von 4,2 Monaten) dargestellt. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem das Gesamtüberleben (OS) ausgewertet. Für diesen Endpunkt war die Studie ebenfalls gepowert (dies bedeutet, auch OS wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet). Zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wurde eine Interimsanalyse für OS durchgeführt. Diese Interimsanalyse war bereits signifikant (gemäß der O'Brien-Fleming Grenze) und die Studie wurde auf Empfehlung des *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC, unabhängiges Datenmonitoring Komitee) erfolgreich beendet.

Die ursprünglich geplante, finale Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte am 1. März 2013 bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,0 Monaten. Diese Daten werden für OS und PFS unterstützend in diesem Dossier berichtet. Eine weitere Datenanalyse wurde am 1. September 2013 nach im Median 15,4 Monaten Nachbeobachtungszeit durchgeführt, deren Daten für die nachfolgende Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls herangezogen werden.

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

#### ***Mortalität***

##### Patientengruppe A

Für die Kombination von Pomalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Zum Zeitpunkt der primären Analyse (7. September 2012) ergab sich für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm eine Verringerung des Sterberisikos um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ; Medianes Überleben: Pom+LD-Dex: nicht erreicht; HD-Dex: 34 Wochen). Für den aktuellsten Datenschnitt (1. September 2013; mediane Nachbeobachtungszeit: 15,4 Monate) lag das mediane Überleben im Pom+LD-Dex-Arm bei 56,9 Wochen (13,1 Monate) und im HD-Dex-Arm bei 35,3 Wochen (8,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92];  $p = 0,009$ ). Dies entspricht einer Verlängerung um 21,6 Wochen (5,0 Monate). Dieser signifikante Vorteil ist besonders bemerkenswert, da aufgrund eines Behandlungswechsels bereits 29 % (7. September 2012) bzw. 56 % (1. September 2013) der Patienten im HD-Dex-Arm von einer Pomalidomid-Therapie profitierten.

Der Behandlungswechsel vieler Patienten im HD-Dex-Arm führt zu einer Verzerrung der beobachteten Ergebnisse zuungunsten von Pom+LD-Dex, da er mit einer Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einhergeht und somit den beobachteten Effekt zwischen den Studienarmen verringert. Der Therapievorteil von Pomalidomid wird somit unterschätzt. Die Unterbindung eines Behandlungswechsels im Rahmen dieser klinischen Studie war aus ethischen Gründen in der vorliegenden Indikation nicht vertretbar. Deshalb wurde in Absprache mit Myelom-Experten im Prozess der Studienkonzipierung ein Konzept für einen Behandlungswechsel nach Progress im Kontrollarm umgesetzt.

Um für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren, wurden das *Two-stage* Modell von Latimer (Latimer et al., 2013) und das *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modell (Robins und Tsiatis, 1991) verwendet. Die Ergebnisse beider Modelle dokumentieren, dass das tatsächliche mediane Überleben im HD-Dex-Arm nach Adjustierung für den Behandlungswechsel vermutlich im Bereich von 5-6 Monaten anstatt der tatsächlich beobachteten 8,1 Monate liegt. Hierbei führte auch die Berücksichtigung der Art des Behandlungswechsels (Pomalidomid-Monotherapie oder Pom+LD-Dex) zu konsistenten Ergebnissen. Zusammengefasst entspricht dies einem Gesamtüberlebensvorteil von Pom+LD-Dex vs. HD-Dex in der **Patientengruppe A** von 7-8 Monaten, verglichen mit 5,0 Monaten in der unadjustierten und zuungunsten von Pomalidomid verzerrten ITT-Analyse.

Die hier gezeigte Verlängerung des Gesamtüberlebens ist auch vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (vielfach vortherapierte, mehrfach refraktäre Patienten) bemerkenswert: Pomalidomid verbessert die Prognose dieser Patienten deutlich.

### Patientengruppe B

Auch für die **Patientengruppe B** ist von einem deutlich erhöhten Gesamtüberleben durch Pom+LD-Dex auszugehen, der Überlebensvorteil muss noch ausgeprägter sein als im Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex. Myelom-Patienten hatten vor Einführung wirksamer Therapien (einzige Therapieoption: BSC ohne zielgerichtet wirksame Substanzen) ein medianes Gesamtüberleben von 6 Monaten ab Erstdiagnose. Pom+LD-Dex führt nach median fünf Vortherapien zu einem medianen Gesamtüberleben von 13,1 Monaten.

### ***Morbidität***

#### Patientengruppe A

Bezogen auf den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. In der finalen PFS-Analyse (Datenstand 7. September 2012) war das vom IRAC bewertete Progressionsfreie Überleben (PFS) der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, gegenüber jenen der Kontrollgruppe im Median um 7,7 Wochen (15,7 vs. 8,0 Wochen) verlängert. Die hiermit assoziierte relative Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,001$ ), und war statistisch signifikant.

Das PFS nach Prüfarzt-Bewertung unterschied sich für diesen Datenschnitt nur marginal (Medianes PFS: 16,9 vs. 8,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,41 [0,32; 0,53];  $p < 0,001$ ).

Für den aktuellsten Datenstand zum 1. September 2013 betrug das von den Prüfarzten bewertete PFS im Pom+LD-Dex-Arm 17,3 Wochen, im HD-Dex-Arm 8,4 Wochen (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62];  $p < 0,001$ ). Der PFS-Vorteil für den Interventionsarm lag damit bei 8,9 Wochen. Eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation bemerkenswert und therapeutisch relevant.

Die Zeit bis zur Progression (TTP, IRAC-Bewertung) der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war gegenüber jenen des Kontrollarms zum 7. September 2012 signifikant verlängert und mit einer relativen Risikoreduktion von 58 % verbunden (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,56];  $p < 0,001$ ). Die TTP nach Prüfarzt-Bewertung unterschied sich für diesen Datenschnitt nur marginal (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,29; 0,51];  $p < 0,001$ ). Der signifikante Vorteil blieb auch für den aktuellsten Datenschnitt (1. September 2013, Prüfarzt-Bewertung) mit einer Risikoreduktion von 51 % erhalten: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61];  $p < 0,001$ ).

Auch bezogen auf den Endpunkt Gesamtansprechen zeigte sich eine Überlegenheit von Pom+LD-Dex gegenüber einer Behandlung mit HD-Dex. Das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien war in der Interventionsgruppe (Auswertungszeitpunkt 1. September 2013) dreimal höher als im HD-Dex-Arm (Prüfarzt-Bewertung: 32,1 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ). Gemäß San Miguel et al. 2015 profitieren auch Patienten mit *Stable Disease* von einer Behandlung (San Miguel et al., 2015). Dies sind im Pom+LD-Dex-Arm 61,6 % (7. September 2012, IRAC-Bewertung), bzw. 49,7 % (1. September 2013, Prüfarzt-Bewertung; Anmerkung: Prozentsatz verringert sich, da einige dieser Patienten inzwischen ein Ansprechen hatten).

Das Ansprechen gemäß EBMT-Kriterien bestätigt die Daten aus der Auswertung des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien und war zum Auswertungszeitpunkt 1. September 2013 im Interventionsarm ebenfalls ungefähr dreimal höher als im Kontrollarm (Prüfarzt-Bewertung: 29,5 vs. 10,5 %; OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35];  $p < 0,001$ ).

Bezogen auf den Endpunkt Klinisches Ansprechen zeigte sich zum 1. September 2013 ein Vorteil für die Therapie mit Pom+LD-Dex. Signifikant mehr Studienteilnehmer des Interventionsarms profitierten von einer Verbesserung des *ECOG Performance Status* als jene der Kontrollgruppe (20,9 vs. 11,8 %; OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48];  $p = 0,019$ ). Auch bzgl. der Verbesserung der Knochenschmerzen gemäß QLQ-C30 profitierten mehr Studienteilnehmer des Pom+LD-Dex-Arms als jene der Kontrollgruppe (33,4 vs. 24,2 %; OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]).

Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant für den *Fisher's Exact Test* ( $p=0,052$ ) während sowohl alle untersuchten Maße für den Behandlungsvorteil (*Odds Ratio*, *Risk Ratio* und *Absolute Risk Reduction*) einen signifikanten Unterschied zeigen (Konfidenzintervall beinhaltet nicht den Null-Effekt) als auch der Barnard's Test ( $p=0,435$ ) einen signifikanten Behandlungsvorteil für Pom+LD-Dex zeigt (Anmerkung: Der Barnard's Test ist dem *Fisher's Exact Test* in diesem Fall (2x2-Feldertafel) überlegen und hat mehr *Power* (Teststärke) (Mehta und Senchaudhuri, 2003)).

Ein signifikanter Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome zeigte sich in der QLQ-C30-Skala Insomnie (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,65];  $p<0,001$ ). Für die Skala Obstipation war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm signifikant kürzer als im HD-Dex-Arm (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,24; 2,75];  $p=0,002$ ).

### Patientengruppe B

Für die **Patientengruppe B** ist aufgrund der nachgewiesenen potenten Anti-Myelomwirkung von Pom+LD-Dex und den gezeigten Vorteilen gegenüber HD-Dex, welches selbst ebenfalls eine zielgerichtete, aktive Therapie ist, von einem noch ausgeprägteren Vorteil von Pom+LD-Dex vs. BSC bezüglich der Endpunkte PFS, TTP und Ansprechen auszugehen. Das Therapieziel einer BSC ist nicht das Erzielen einer Remission, sondern nur noch eine Behandlung der Symptome. Ohne Einschluss zielgerichtet gegen das Myelom wirksamer Substanzen können dementsprechend weder ein Ansprechen noch eine verlängerte progressionsfreie Zeit erzielt werden. Pomalidomid als zielgerichtete Substanz muss deshalb bezüglich der oben genannten Endpunkte gegenüber BSC noch deutlichere Vorteile erbringen als gegenüber HD-Dex.

### **Lebensqualität**

#### Patientengruppe A

Die Lebensqualität wurde durch den *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30-Fragebogen, den krankheitsspezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogen und den EuroQoL (EQ)-5D-Fragebogen jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 28 Tage, sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bzw. Zeitpunkt der Progression erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war im Studienverlauf über alle Zyklen für alle drei Erhebungsinstrumente hoch und war in beiden Gruppen vergleichbar.

Für den Datenschnitt zum 1. März 2013 war die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm in sechs von zehn Skalen (QLQ-C30: Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) signifikant länger als im HD-Dex-Arm. Umgekehrt war dies zugunsten von HD-Dex in keiner Skala zu beobachten.

Die mittleren Veränderungen zur *Baseline* zeigten im Pom+LD-Dex-Arm in acht von zehn Skalen eine signifikante Verbesserung gegenüber HD-Dex (QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) während im HD-Dex-Arm für keine einzige Skala ein signifikanter Vorteil vorlag.

Die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm hatten in dieser Studie somit gegenüber HD-Dex-Patienten eine signifikant bessere Lebensqualität.

### Patientengruppe B

BSC-Maßnahmen können die Lebensqualität beeinträchtigen, so dass in der **Patientengruppe B** für den Vergleich von Pom+LD-Dex vs. BSC aufgrund der nachgewiesenen Vorteile gegenüber HD-Dex, welches wiederum eine aktive Therapie darstellt, ebenfalls von einer Verbesserung der Lebensqualität/Funktionalität von Pom+LD-Dex im Vergleich zu BSC auszugehen ist. BSC kann die Lebensqualität beeinträchtigen unter anderem durch Klinik- bzw. Praxisaufenthalte (Hospitalisierung oder Gabe von Transfusionen, i. v.-Applikation), Nebenwirkungen der BSC-Maßnahmen und die nach dem Absetzen jeglicher zielgerichtet wirksamer Substanzen rapide fortschreitenden Krankheitssymptome (Knochenschmerzen, Frakturen, Anämie, Hyperkalzämie, Infektionen u. a.). Diese genannten Faktoren treten unter der oralen Pom+LD-Dex-Therapie nicht oder nur vermindert auf.

### **Sicherheit**

#### Patientengruppe A

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) (Pom+LD-Dex 99,0 vs. HD-Dex 99,3 %) und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,3 vs. 54,0 %) beobachtet (Stand 1. September 2013). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jeweils statistisch nicht signifikant. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit *Common Terminology Criteria* (CTC) Grad 3-4 war in beiden Gruppen vergleichbar (87,3 vs. 85,3 %), ebenso der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten (11,0 vs. 10,7 %). Hierbei ist zu beachten, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm das UE zum Absetzen der Pomalidomid-Therapie führte. In den anderen Fällen wurde lediglich die LD-Dex Therapie beendet, so dass tatsächlich die Rate der Patienten mit einem UE, das zum Absetzen der Pomalidomid-Behandlung führte, geringer war als der entsprechende prozentuale Anteil im HD-Dex-Arm (8,7 vs. 10,7 %). Beide hier dokumentierten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Der Anteil jener Teilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, war mit jeweils 14,7 % in beiden Gruppen gleich.

Bei Studienteilnehmern, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, wurden signifikant häufiger Neutropenien (48,7 vs. 17,3 %), Leukopenien (9,0 vs. 3,3 %), febrile Neutropenien (9,3 vs. 0,0 %) und hämatopoetische Leukopenien (56,0 vs. 18,7 %) der Grade 3 und 4 beobachtet. Es ist anzumerken, dass eine Leukopenie in den meisten Fällen auf eine Verringerung der Zahl der neutrophilen Granulozyten, also eine Neutropenie, zurückzuführen ist. Diese hämatologischen Nebenwirkungen sind mit Dosisreduktionen und/oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar. Neutropenien wirken sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erst dann negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus, wenn sie mit infektionsbedingten Symptomen einhergehen.

Im HD-Dex-Arm trat signifikant häufiger Muskelschwäche Grad 3-4 auf (0,7 vs. 3,3 %).

Betrachtet man die Analyse für die Zeit bis zum Auftreten eines UE (*Hazard Ratio*), die nicht durch die unterschiedlich lange Beobachtungszeit der beiden Studienarme verzerrt ist, so ergab sich lediglich für Grad 3-4 Neutropenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien ein signifikant erhöhtes Risiko im Pom+LD-Dex-Arm. Im HD-Dex-Arm ergab sich für die UE Anämie, Hyperglykämie, Depression und Suizid/Selbstverletzung sowie Muskelschwäche (alle Grad 3-4) ein signifikant erhöhtes Risiko.

Ansonsten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3-4 UE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Für Patienten wurden schwerwiegende Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie von Pom+LD-Dex nicht in relevantem Maße induziert, und auch bei längerfristiger Gabe wurden keine kumulativen Toxizitäten dokumentiert.

Wie eingangs bereits erwähnt, brachen nur 8,7 % der Patienten im Interventionsarm die Pomalidomid-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 10,7 %; statistisch nicht signifikant unterschiedlich). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten des Pom+LD-Dex-Arms bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung gemäß QLQ-MY20.

### Patientengruppe B

Auch BSC-Maßnahmen bringen eine große Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen hervor. Genannt seien beispielhaft die Nebenwirkungen von Wachstumsfaktoren (u. a. Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Husten, Atemnot), Transfusionen (z. B. Infektionen, Transfusionsreaktionen, Eisenüberladung), Schmerzmitteln (Schläfrigkeit, Verwirrung, Verstopfung) oder Antiinfektiva. Diese sind oft für den Patienten direkt spürbar, während die hauptsächlichsten Nebenwirkungen von Pomalidomid hämatologischer Art und dadurch Laborparameter sind, die für den Patienten nicht unbedingt spürbar/belastend sind. Auch wenn sich mangels direkter vergleichender Daten ein Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC in der Nutzendimension Sicherheit nicht quantifizieren lässt, so ist zumindest von keinem zusätzlichen Schaden durch Pom+LD-Dex vs. BSC in der Patientengruppe B auszugehen.

## ***Subgruppen***

### Patientengruppe A

Subgruppenanalysen auf Basis von Studie MM-003 im Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex wurden für die Faktoren *Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation<sup>1</sup>, Anzahl vorheriger Myelomtherapien, Region, zytogenetische Risikogruppe* und *Durie-Salmon-Stadium* für alle im Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt. Es gab kein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den unterschiedlichen Subgruppen. Dies bestätigt auch die EMA im *CHMP Assessment Report* (European Medicines Agency (EMA), 2013): *“PFS and OS analyses were consistently favourable for Pom+LD-dex group in all subgroups”* (PFS und OS-Analysen zeigten durchgehend Vorteile für den Pom+LD-Dex-Arm in allen Subgruppen). Somit gibt es auch keine Anzeichen auf Teilpopulationen innerhalb der betrachteten Population, für die ein abweichender medizinischer Nutzen besteht.

### Patientengruppe B

Für diese Patientengruppe liegen keine randomisierten Studien vor und somit konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Außerdem ist zu beachten, dass wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 ausführlich erläutert wurde, die Größe dieser Patientengruppe im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller rrMM-Patienten) und somit eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe aus Sicht des pUs weder aussagekräftig noch notwendig ist.

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

### Patientengruppe A

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die **Patientengruppe A** liegt die Studie MM-003 zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit hoher Ergebnissicherheit und Evidenz, bei der sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene finden. Die Studie MM-003 entspricht den Kriterien für eine adäquate pivotale Studie zum Beleg eines Zusatznutzens gemäß den IQWiG Methoden.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) führt im Vergleich zur alleinigen Anwendung von hoch-dosiertem Dexamethason (HD-Dex) zu einer signifikanten patientenrelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos von 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ; Stand: 7. September 2012). Aufgrund dieser Ergebnisse entschied das IDMC die Studie erfolgreich zu beenden und den Patienten des HD-Dex-Arms die Behandlung mit Pomalidomid zu ermöglichen.

---

<sup>1</sup> *Gruppe 1:* Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2:* Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3:* Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq 2$  Bortezomibzyklen

Die aktuellste Auswertung des Gesamtüberlebens (1. September 2013) zeigte trotz eines erheblichen Anteils von HD-Dex-Patienten mit einem Behandlungswechsel zu Pomalidomid (56 %) einen signifikanten Überlebenszeitgewinn unter Pom+LD-Dex von 5,0 Monaten bzw. 21,6 Wochen (56,9 vs. 35,3 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p=0,009).

Statistische Modelle, die für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel adjustieren, zeigen, dass das tatsächliche mediane Überleben im HD-Dex-Arm vermutlich im Bereich von 5-6 Monaten und damit der Gesamtüberlebensvorteil von Pom+LD-Dex vs. HD-Dex im Bereich von 7-8 Monaten liegt.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. bei einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer vor (Bundesministerium der Justiz, 2014). Pom+LD-Dex erzielt diesbezüglich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine große, bisher nicht erreichte Verbesserung. Für die Nutzendimension *Mortalität* ist der Zusatznutzen – gerade vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose und besonderen Therapiesituation der Patienten (fragil und stark vorbehandelt, oft therapieresistent) - damit **erheblich**.

Unter Pom+LD-Dex verdoppelt sich das Progressionsfreie Überleben nahezu (17,3 vs. 8,4 Wochen; Datenstand 1. September 2013). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod wird durch eine Therapie mit Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex um 50 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62]; p<0,001). Zudem hatten die Studienteilnehmer unter Pom+LD-Dex gemäß den IMWG-Kriterien eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein mindestens partielles Ansprechen (32,1 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62]; p<0,001).

Für den Endpunkt Klinisches Ansprechen ergab sich ein weiterer Vorteil für die Therapie mit Pom+LD-Dex gegenüber dem Kontrollarm: unter Pom+LD-Dex wurde für signifikant mehr Patienten eine Verbesserung des ECOG-Scores beobachtet. Außerdem war die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des Symptoms Knochenschmerzen im Pom+LD-Dex-Arm signifikant höher als im HD-Dex-Arm (33,4 vs. 24,2 %; OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]; Barnard's Test: p=0,435).

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. beim Erreichen einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen vor. Pom+LD-Dex erzielt im Vergleich zu HD-Dex signifikant verlängerte Progressionsfreiheit und signifikant erhöhte Ansprechraten, was zu einer Verminderung der krankheitsbedingten Symptome beiträgt. Aufgrund dieser Verbesserung ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension *Morbidität* **erheblich**.

Pom+LD-Dex verlängert nicht nur das Überleben, sondern verbessert auch gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten, was sich durch signifikante Verlängerungen in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in sechs von zehn Lebensqualitätsskalen niederschlägt (Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Zukunftsperspektiven, Körperbild und EQ-5D *Utility Index Score*).

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Pom+LD-Dex erzielt im Vergleich zu HD-Dex eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Aufgrund dieser Verbesserung ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension *Lebensqualität* **beträchtlich**.

Angesichts der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung der Patienten durch multiple Rezidive und Vortherapien zeigte sich insgesamt eine gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex. Die hauptsächlichen Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex sind hämatologischer Natur und dadurch in erster Linie Laborparameter, die den Patienten nicht direkt belasten. Dies wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass nur 8,7 % der Patienten im Interventionsarm die Pomalidomid-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen (unter HD-Dex: 10,7 %; statistisch nicht signifikant unterschiedlich). Die Nebenwirkungen von HD-Dex sind jedoch oft für den Patienten direkt spürbar (im Fall von HD-Dex u. a. Muskelschwäche, Depression, Insomnie). Pom+LD-Dex induziert keine periphere Neuropathie, eine für die Patienten unter Umständen sehr belastende Nebenwirkung. Auch treten die Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex überwiegend in den frühen Therapiezyklen auf, kumulative Nebenwirkungen sind auch bei Langzeitgabe nicht dokumentiert. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten des Pom+LD-Dex-Arms bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung gemäß QLQ-MY20. Für die Nutzendimension *Sicherheit* liegt somit ein **geringer Zusatznutzen** vor.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien, Sicherheit und Lebensqualität ist in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen und Sicherheit

Studie	Effektschätzer HR/OR [95 %-KI]; p-Wert								
	Mortalität		Morbidität		Sicherheit				
	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben <sup>2</sup> (PFS)	Ansprechen <sup>2</sup> (IMWG)	Studienteilnehmer <sup>2</sup> mit mindestens				
	1	2			1 UE	1 SUE	1 zum Absetzen des Studien-AM führendes UE	Tod ≤30 d nach letzter Dosis Studien-AM	1 UE CTC Grad 3-4
<b>MM-003</b>	0,53 [0,37; 0,74]; <0,001	0,72 [0,56; 0,92]; <0,009	0,50 [0,41; 0,62]; <0,001	3,79 [2,16; 6,62]; <0,001	0,66 [0,07; 6,44]; 1,000	1,47 [0,99; 2,19]; 0,066	1,04 [0,55; 1,95]; 1,000	1,00 [0,58; 1,74]; 1,000	1,19 [0,67; 2,09]; 0,559

<sup>1</sup>: Datenschnitt zum 7. September 2012 (primärer Analysezeitpunkt)

<sup>2</sup>: Datenschnitt zum 1. September 2013 (aktuellster Datenschnitt)

HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; IMWG: International Myeloma Working Group; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; AM: Arzneimittel; CTC: Common Terminology Criteria

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomlast, Lebensqualität und Sicherheit gemäß EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D

Fragebogen <sup>1</sup>	Skala	Effektschätzer HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität (Symptomlast)</b>		
EORTC QLQ-C30	Insomnie Obstipation	0,48 [0,35; 0,65]; <0,001 1,85 [1,24; 2,75]; 0,002
<b>Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	Physische Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion	0,63 [0,47; 0,86]; 0,002 0,64 [0,48; 0,86]; 0,002 0,57 [0,41; 0,79]; <0,001
EORTC QLQ-MY20	Zukunftsperspektiven Körperbild	0,66 [0,47; 0,91]; 0,009 0,68 [0,48; 0,96]; 0,027
EuroQoL EQ-5D	Utility Index Score	0,69 [0,48; 1,00]; 0,048
<b>Sicherheit</b>		
EORTC QLQ-MY20	Nebenwirkungen der Behandlung	0,72 [0,53; 0,97]; 0,026

<sup>1</sup>: Datenschnitt zum 1. März 2013

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;

Es gab kein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den analysierten Subgruppen.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert, eine langfristige Freiheit von Symptomen erzielt oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2014).

Pom+LD-Dex erzielt eine in der Indikation bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig gegenüber HD-Dex nicht erhöhter Toxizität. Es gibt sogar Anzeichen, dass die Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex weniger belastend für den Patienten sind. Die Symptomlast der Patienten wird durch die verlängerte Progressionsfreiheit und die höheren Ansprechraten gesenkt, was sich in statistisch signifikant erhöhten Verbesserungsraten des ECOG PS und einer Verbesserung der Knochenschmerzen widerspiegelt. Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MM-003 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Mortalität, Morbidität, des Ausmaßes der Verringerung der Risiken für Progression und Tod bei einer gleichzeitigen Verbesserung der Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason gegenüber der alleinigen Anwendung von hoch-dosiertem Dexamethason.

Der Zusatznutzen ist aus Sicht von Celgene aufgrund der Evidenzkraft der zugrunde liegenden Studie sowie durch die Güte des Datenmaterials für die **Patientengruppe A** als **belegt** einzustufen.

#### Patientengruppe B

Auch in der **Patientengruppe B**, also bei Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, zeigt Pom+LD-Dex aufgrund von klaren Vorteilen im Gesamtüberleben, beim Progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur Progression sowie dem Ansprechen einen **erheblichen** Zusatznutzen. Da keine vergleichende Studie vorliegt, und die genannten Vorteile sich aus historischen Vergleichen, Literaturquellen sowie Schlussfolgerungen aus den Daten der MM-003-Studie ergeben, liegt aus Datensicht ein **Anhaltspunkt** auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 jedoch ausführlich erläutert wurde, ist die Größe dieser Patientengruppe im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller rrMM-Patienten) und spielt damit in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle. Aus diesem Grunde erscheint eine separate Betrachtung aus Sicht des pUs weder aussagekräftig noch notwendig.

Selbst ohne Ansehen des zuvor geführten medizinischen Nachweises eines erheblichen Zusatznutzens ergibt sich dieser bereits durch die Feststellungen der EMA, die dem vorliegenden Verfahren zugrunde liegen und denen die Nutzenbewertung nicht widersprechen darf (§ 5 Abs. 3 Satz 2, § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV). Im Rahmen der Ausweisung als Orphan Drug und der Bestätigung derselben zum Zeitpunkt der Zulassung hat die EMA einen „erheblichen Nutzen“ gegenüber bestehenden Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms als nachgewiesen angesehen. Dieser „erhebliche Nutzen“ ist europarechtlich definiert als „ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten“

(Verordnung (EG) Nr. 847/2000, Art. 3 Abs. 2). Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA führt aus:

**„Significant benefit over existing treatments**

*The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Imnovid in multiple myeloma is justified because of its demonstrated effectiveness in patients whose disease did not respond to or had come back after previous treatment, including bortezomib and lenalidomide. These patients have very limited treatment options.” (European Medicines Agency (EMA), 2014c)*

Anders als in Fällen, in denen die Ausweisung darauf beruht, dass bislang noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung eines seltenen Leidens besteht, erforderte die Ausweisung von Pomalidomid den Nachweis eines „erheblichen Nutzens“ bzw. eines „klinisch relevanten Vorteils“. Dieser war nach Feststellung der EMA gegenüber bestehenden Therapien bereits zum Zeitpunkt der Ausweisung von Pomalidomid als Orphan Drug nachgewiesen und wurde zum Zeitpunkt der Zulassung bestätigt.

Diese Feststellungen der EMA über den erheblichen Nutzen bzw. klinisch relevanten Vorteil von Pomalidomid betreffen inhaltlich auch den Entscheidungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung und liegen dieser insoweit verbindlich zugrunde; die Nutzenbewertung selbst darf nicht im Widerspruch zu diesen Feststellungen stehen.

## 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.*

Der medizinische Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und die unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben, soll untersucht werden. Als Zielparаметer werden patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit* berücksichtigt.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie hierbei wie folgt bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für IMNOVID® [...] ist, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes (nachfolgend: **Patientengruppe A**)
- Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet ist: Best Supportive Care (nachfolgend: **Patientengruppe B**)

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

Dieser Einschätzung kann der pU nicht folgen.

Zum einen kann nach Ansicht der Celgene GmbH in diesem Anwendungsgebiet lediglich IMNOVID® (Pomalidomid) als zweckmäßig angesehen werden (siehe detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Für Pomalidomid liegt die beste Evidenz im Anwendungsgebiet vor und gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin kommt keine alternative Therapie für die Patienten in diesem Anwendungsgebiet infrage. Pomalidomid ist auch aufgrund seiner Wirksamkeit ein Solist im Anwendungsgebiet, für das vor Einführung von Pomalidomid keine Standardtherapie existierte und für das auch seitdem keine andere Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat. Pomalidomid hingegen wird als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet (San Miguel et al., 2015, Weisel, 2013, Dimopoulos, 2013). Aus Sicht der Celgene GmbH kann es somit für Pomalidomid keine zweckmäßige Vergleichstherapie geben.

Weiterhin ist die **Patientengruppe B** in der Versorgungsrealität in Deutschland nicht in ausreichender Größe vorhanden, dass hierzu aussagekräftige Daten vorliegen könnten, bzw. dass eine Bewertung des Zusatznutzens sinnvoll erscheinen könnte (siehe detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Zum einen ist ein Vergleich zwischen Pomalidomid und der

vom G-BA definierten ZVT BSC grundsätzlich fragwürdig, da Pomalidomid als zielgerichtete Therapie nur in einem Patientenkollektiv eingesetzt werden kann, das für eine zielgerichtete Therapie geeignet ist und damit auch nur einer anderen zielgerichteten Therapie gegenübergestellt werden kann. Ein Vergleich von Pomalidomid versus BSC im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien wäre ebenfalls fragwürdig: Entweder kommen die betreffenden Patienten, wie eben ausgeführt, nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage, so dass sie auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden können. Kommen sie jedoch für eine zielgerichtete Therapie infrage, wäre es unethisch, sie in einen BSC-Arm unter Ausschluss zielgerichteter Therapien zu randomisieren. Patienten, die grundsätzlich nicht für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen, würden demgemäß auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden. Nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA ist aber die Grundvoraussetzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich dabei um „eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ des zu bewertenden Arzneimittels handelt. Dies ist aber gerade nicht der Fall, da BSC für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gar keine zweckmäßige Therapie sein kann.

Bezieht man die Festlegung der ZVT auf die Zeit vor der Zulassung von Pomalidomid, d. h. auf Patienten, die für die vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien nicht mehr infrage kamen und deshalb damals mit BSC behandelt worden wären, nun aber Pomalidomid als mögliche Option haben, zeigt sich, dass diese Patientengruppe im Therapiealltag vernachlässigbar gering ist (siehe unten).

Aufgrund der Möglichkeit, verfügbare Wirkstoffe zu kombinieren und auch in niedrigeren und damit auch für multimorbide Patienten verträglichen Dosierungen zu applizieren, können alle Patienten mit zielgerichtet wirksamen Substanzen behandelt werden. Pomalidomid verdrängt weiterhin andere, weniger wirksame bzw. weniger evidente Wirkstoffe in die hinteren Linien, so dass die Therapieentscheidung Pomalidomid vs. BSC unwahrscheinlich ist. Leitlinien, Handbücher und Fachkreise bestätigen, dass grundsätzlich alle Patienten mit zielgerichteten Substanzen therapiert werden können. Eine systematische Literaturrecherche ergab keine Evidenz für die vom G-BA definierte BSC im Anwendungsgebiet. Gemäß einer Marktforschungsumfrage (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2) ist die Größe dieser Patientengruppe im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplem Myelom (rrMM)) und spielt damit in der Versorgungsrealität nur eine untergeordnete Rolle.

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten den Zusatznutzen aber gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wurde von Seiten der Celgene GmbH eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2), um die bestverfügbare Evidenz hinsichtlich der vom G-BA benannten Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, sowie Best Supportive Care zu ermitteln.

In der **Patientengruppe A** wurde unter den vom G-BA benannten Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, für Dexamethason die bestverfügbare und stärkste Evidenz identifiziert. Dexamethason ist eine etablierte und in ihrer Wirksamkeit auch bei schwer vorbehandelten Patienten anerkannte Therapieoption, für die zudem Daten aus einer randomisierten kontrollierten Phase III-Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Auch in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom liegen für HD-Dex deutlich mehr RCTs vor als für alle anderen vom G-BA gelisteten möglichen zielgerichteten Therapien (siehe Erläuterungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). HD-Dex kommt für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht und war vor der Zulassung von Pomalidomid eine adäquate Wahl. Aufgrund dessen sowie der verfügbaren Evidenz ist HD-Dex für die Patienten im Anwendungsgebiet mindestens gleich (oder besser) geeignet als andere zugelassene Therapien und darum die geeignetste zielgerichtete Therapie. In der **Patientengruppe A** erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis einer randomisierten Studie gegen hoch-dosiertes Dexamethason (HD-Dex).

Für die **Patientengruppe B** wird ein Vergleich auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der MM-003 durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid gegenüber der heute nicht mehr in relevantem Ausmaß existierenden Patientengruppe B zu dokumentieren. Randomisierte Studien mit BSC als Monotherapie existieren nicht, so dass weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich in dieser Indikation möglich ist.

#### 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.*

Tabelle 4-4: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Begründung
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Konsistent mit SmPC/ Fachinformation
<b>Intervention</b>	Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  <u>Patientengruppe A:</u>  Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie gemäß Definition des G-BA	In der Evidenzsynopse zur Bestimmung der ZVT des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015) finden sich folgende in der Indikation zugelassene Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid,</li> <li>• Bortezomib,</li> <li>• Dexamethason,</li> <li>• Carmustin,</li> <li>• Cyclophosphamid,</li> <li>• Doxorubicinhydrochlorid,</li> <li>• Doxorubicin (liposomal),</li> <li>• Interferon-alfa-2b,</li> <li>• Melphalan,</li> <li>• Prednison/Prednisolon,</li> <li>• Vincristin</li> </ul>
<u>Patientengruppe B:</u>  Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	Best Supportive Care	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Definition des G-BA.
<b>Endpunkt(e)</b>	Endpunkte aus den Nutzendimensionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Auswahl der Nutzendimensionen nach Vorgaben der Verfo
<b>Studientyp</b>	RCT	Gem. § 5 Absatz 3 Verfo; methodisch adäquat durchgeführte RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet
<b>Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.

Studien, die nicht den Einschlusskriterien genügten, wurden ausgeschlossen. Explizite Ausschlusskriterien wurden nicht verwendet.

Die Literaturrecherche wurde ausschließlich für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid durchgeführt, da auf Basis der umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Herleitung der ZVT für die Patientengruppe A in Abschnitt 3.1 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu einem bestimmten zielgerichteten Wirkstoff bzw. BSC gefunden wurden.

### 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, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 06.07.2015). Diese erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und unter Verwendung der in Tabelle 4-4 dargelegten Einschlusskriterien. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong et al., 2006).

Die Literaturrecherche wurde ausschließlich für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid durchgeführt, da auf Basis der umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Herleitung der ZVT für die Patientengruppe A in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu einem bestimmten Wirkstoff bzw. BSC gefunden wurden.

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 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. krankheits-spezifische 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, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suche wurde ausschließlich für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid durchgeführt, da auf Basis der umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Herleitung der ZVT für die Patientengruppe A in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu einem bestimmten Wirkstoff bzw. BSC gefunden wurden. Die Suche erfolgte ohne generelle Einschränkungen.

Die detaillierten Suchstrategien 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.*

### Bibliographische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4 sowohl für **Patientengruppe A** als auch **Patientengruppe B** erstellt und auf ihre Themenrelevanz und methodische Qualität hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden durch Diskussion behoben.

### Suche in Studienregistern

Die Liste der über die Suche in den Studienregistern identifizierten Studien wurde von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-4 dargestellten Einschlusskriterien sowohl für **Patientengruppe A** als auch **Patientengruppe B** im Hinblick auf ihre Relevanz überprüft. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließen. In nachfolgenden Schritten wurden ggf. die weiteren Angaben betrachtet, um festzustellen, ob die Einschlusskriterien erfüllt waren. Diskrepanzen in der Bewertung zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion gelöst.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten.

Zuerst wurden methodische Charakteristika randomisierter klinisch kontrollierter Studien endpunktübergreifend **auf Studienebene** untersucht. Diese Beurteilung betraf das Studiendesign, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler. Weiterhin sind Verzerrungen bei der Berichterstattung und andere verzerrende Aspekte eingeflossen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung als *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden.

In einem nachfolgenden Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse **auf Endpunktebene** beurteilt. Hierbei wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des ITT-Prinzips, eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte bewertet. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grund-

legend verändert hätten. Das Verzerrungspotenzial wurde getrennt für die unterschiedlichen Datenschnitte bewertet, da sich für diese das Verzerrungspotenzial unterscheiden kann.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Einzelstudien- und Endpunktebene eine Kategorisierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit in eine hohe Ergebnissicherheit, wenn das Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial resultiert, eine mäßige Ergebnissicherheit, wenn das Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial kam und eine geringe Ergebnissicherheit, wenn die Grundlage des Ergebnisses eine nicht randomisiert vergleichende Studie war.

Im Anschluss wurde die wissenschaftliche Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen ableiten zu können.

Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl der Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
			deutlich	mäßig	nein	
<b>Qualitative Ergebnissicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-

Quelle: (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015)

Eine einzelne Studie genügt für einen Nutzenbeleg, wenn sie besondere Qualitätskriterien erfüllt (siehe IQWiG Methoden 4.2, S. 47) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015). Diese sind:

- Studienbericht gemäß ICH-Kriterien liegt vor.
- Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens zehn Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ).
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

## 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>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</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 Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz [*Allocation Concealment*], Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Der Patientenfluss wurde in einem Flow-Chart dargestellt. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 (Abschnitt 4.3.1.2.1) detailliert beschrieben.

### 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.

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</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>4</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.

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

### **Patientencharakteristika**

Folgende Charakteristika wurden zur Beschreibung der Studienpopulation dargestellt (Tabelle 4-13):

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien
- Art der vorangegangenen Myelom-Therapien
- Krankheitspopulation<sup>5</sup>
- Zeit seit Diagnose
- Durie-Salmon-Stadium (Schweregrad der Erkrankung, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2)
- Vorangegangene Stammzelltransplantation
- Refraktärität auf die letzte vorhergehende Myelomtherapie
- Therapie-Refraktärität (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib)
- ECOG Performance-Status
- Zytogenetische Risikokategorie

### **Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:**

Für die nachfolgenden Vergleiche werden adäquate statistische Verfahren verwendet und es wird von einem statistisch signifikanten Ergebnis gesprochen, wenn der resultierende p-Wert  $<0,05$  ist. Für Häufigkeiten werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben und das *Odds Ratio* (Quotenverhältnis, OR), das *Risk Ratio* (relatives Risiko, RR) und die *Risk Difference* (Risikodifferenz, RD) als Effektmaße verwendet. Hierbei wird primär das *Odds Ratio* im Text diskutiert. Das RR und das RD werden nur diskutiert, falls diese zu qualitativ anderen Ergebnissen kommen.

---

<sup>5</sup> *Gruppe 1:* Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2:* Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3:* Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq 2$  Bortezomibzyklen.

Für stetige Messgrößen werden die Veränderungen zur *Baseline* angegeben und mit einem t-Test verglichen. Für Überlebenszeitanalysen werden Kaplan-Meier-Schätzer und *Hazard Ratios* angegeben. Im Falle von konkurrierenden Ereignissen (*Competing Events*) erfolgt die Interpretation der Ergebnisse primär anhand des *Hazard Ratios*, die dann als *Cause-specific Hazards Ratios* zu interpretieren sind (Putter et al., 2007).

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt.

### Morbidität

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Ansprechen (gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien), Verbesserung des *ECOG Performance Status Scores* sowie Verbesserung von Knochenschmerzen für die Bewertung herangezogen. Auch Ergebnisse anhand von Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 flossen in die Bewertung des Therapienutzens in Hinblick auf die Morbidität ein.

#### *Ansprechen und Progression*

Sowohl das Ansprechen (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression sind patientenrelevante Therapieziele, da sie die Morbidität der Patienten senken und damit die Lebensqualität der Patienten bewahren oder verbessern (Böhrer und Pönisch, 2001, Smith et al., 2005). Dieser Tatsache kommt vor dem Hintergrund, dass es sich beim Multiplen Myelom um eine unheilbare Tumorerkrankung handelt, besonderes Gewicht zu. Das Multiple Myelom ist durch eine Symptomatik mit Auswirkungen u. a. auf die Nierenfunktion und die Knochenstruktur gekennzeichnet. Es geht mit Nierenschädigungen einher und kann aufgrund auftretender Knochenläsionen zu Knocheninstabilitäten, Frakturen und zu Hyperkalzämie führen. Diese Morbiditäten nehmen mit dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung zu, so dass die Patienten einen fortschreitenden Verlust an Lebensqualität erleiden.

Der klinische Endpunkt *Ansprechen* ist ein Parameter, der Auskunft über die tumortoxische Wirksamkeit einer Substanz gibt. In der Studie MM-003 wurde das *Ansprechen* gemäß den IMWG-Kriterien sowie EBMT-Kriterien beurteilt, ebenso die *Krankheitsprogression* (Bladé et al., 1998, Durie et al., 2006). Die Definition der Krankheitsprogression als Analyseparameter in klinischen Studien unterscheidet sich jedoch nicht zwischen den IMWG- bzw. EBMT-Kriterien, so dass das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Progression nur auf Basis der (aktuelleren) IMWG-Kriterien dargestellt werden muss.

Aus diagnostischer Sicht ist der etablierte Leitparameter zur Messung des Ansprechens auf eine Therapie und des Fortschreitens der Erkrankung das M-Protein (Bladé et al., 1998). M-Proteine sind funktionslose Immunglobuline, die bei der großen Mehrheit der Patienten mit

Multiplen Myelom von den malignen Plasmazellen sezerniert werden (Stringer et al., 2011). M-Proteine setzen sich aus schweren und/oder leichten Ketten zusammen. Freie Immunglobulin-Leichtketten werden glomerulär filtriert und führen in hoher Konzentration zu tubulointerstitiellen Schäden (Stringer et al., 2011, Dimopoulos et al., 2008). Dies resultiert in tubulointerstitieller Nephritis und einer Cast-Nephropathie, der sogenannten Myelom-Niere (Hutchison et al., 2012). Diese pathologischen Prozesse können zu Nierenversagen und dadurch bedingt zur Dialysepflicht führen. Bis zu 50 % der Myelom-Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung eine Nierenschädigung auf, etwa 10 % der Patienten leiden unter einer schweren, unbehandelt letalen Ausprägung der Niereninsuffizienz (Stringer et al., 2011). Nierenversagen ist eine häufige Todesursache bei Patienten mit Multiplen Myelom (Herrera et al., 2004). Eine Reduktion der M-Proteinkonzentration, wie sie mit einem Ansprechen gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien einhergeht, kann also das Entstehen bzw. Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz verhindern oder zumindest verzögern (Abschnitt 4.5.4). Das Erreichen einer möglichst tiefen Remission wird auch deshalb als grundsätzliches Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms gesehen, und Studiendaten zeigen, dass eine tiefergehende Remission in der Rezidivsituation mit einer verbesserten Prognose einhergeht (Harousseau et al., 2010, Straka et al., 2012, Anderson et al., 2008). In der Indikation des rezidierten Multiplen Myeloms zeigen Studien auch, dass bereits ein minimales Ansprechen (Minimal Response, MR) einen klinischen Nutzen für die Patienten bedeutet. So hatten in der Studie von Niesvizky et al. diejenigen Patienten, welche eine MR erreichten, ein signifikant längeres Gesamtüberleben sowie eine signifikant längere Zeit bis zur Progression als solche Patienten, die kein Ansprechen erreichten (Niesvizky et al., 2008). Patienten mit partiellem Ansprechen hatten wiederum einen signifikant höheren klinischen Nutzen als diejenigen mit MR. Die Autoren stellen fest, dass es eine eindeutige Beziehung zwischen Ansprechen und klinischen Nutzen gibt. Analysen der MM-003-Studie zeigen auf, dass Patienten unter Pom+LD-Dex auch vom Erreichen einer Erkrankungsstabilisierung (*Stable Disease*, SD) profitieren (San Miguel et al., 2015). In einer anderen Arbeit wird geschlossen, dass das Ansprechen ein wichtiger Indikator für einen Patientennutzen bei rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom ist (Anderson et al., 2008). Dies wird durch die Lebensqualitätsdaten der hier vorliegenden Studie MM-003 untermauert, die zeigt, dass ein mindestens partielles Ansprechen eine Determinante für eine Verbesserung der Lebensqualität ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Aus klinischer Sicht manifestieren sich myelombedingte Veränderungen der Knochenstruktur durch Neuauftreten oder symptomatische Verschlechterung bereits bestehender Knochenläsionen. Die Definition des Ansprechens sieht unter anderem vor, dass das Ansprechen mit einem Stillstand der Knochensymptomatik des Multiplen Myeloms einhergeht. Bei einem klinischen Ansprechen liegt somit keine Vergrößerung oder Vermehrung lytischer Knochenläsionen vor (Bladé et al., 1998). Solche Läsionen betreffen 70-80 % aller Patienten mit Multiplen Myelom und gehen mit Knochenschmerzen, Frakturen und bei Befall der Wirbelkörper mit Lähmungen durch Nervenkompression einher (Breitkreutz et al., 2008). Skelettbezogene Ereignisse stellen eine häufige Ursache für Morbidität bei Myelom-Patienten dar und können ihre Lebensqualität erheblich reduzieren (Berenson et al., 1998, Yeh und Berenson, 2006, Costa et al., 2008). Der gesteigerte Knochenabbau kann zudem Hyperkalzä-

mien induzieren, was wiederum zu Symptomen bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen kann (Ralston et al., 1990).

Ein Ansprechen auf die Therapie und eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression, bemessen in der Reduktion der M-Proteinkonzentration, der Vermeidung von wachsenden oder neu entstehenden Knochenläsionen sowie auftretender Hyperkalzämien, sind daher patientenrelevant. Die Tatsache, dass die *International Myeloma Working Group* (IMWG) ihre Diagnose- und damit Therapiekriterien für das Multiple Myelom derart geändert hat, dass nun auch rein biochemisch/molekularbiologisch nachweisbare Erkrankungsstadien als therapiebedürftig angesehen werden, so sie ein hohes Risiko für die baldige Entwicklung klinisch manifester Endorganschäden aufweisen, trägt dieser Tatsache Rechnung (Rajkumar et al., 2014).

Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie MM-003 und wird hier ebenfalls vorgestellt. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches *per definitionem* patientenrelevant. Das Ereignis *Progression* ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. Studien untermauern dies. So stellen Migkou et al. fest, dass Patienten, die schnell rezidivieren, einen schlechteren weiteren Krankheitsverlauf aufweisen als solche Patienten, die längere progressionsfreie Intervalle aufweisen („[...] our paper shows that patients who relapse early have a poor outcome.“) (Migkou et al., 2011). Eine weitere Untersuchung zeigt, dass das Progressionsfreie Überleben ein Prädiktor für das Gesamtüberleben ist (Felix et al., 2013). Sogar wenn eine Progression nicht symptomatisch ist, sondern durch einen schnellen Anstieg des M-Proteins charakterisiert ist, kann Therapiebedarf bestehen, da „sich bei starker Progression der Tumormasse noch nicht vorhandene Einschränkungen von Organfunktionen schnell entwickeln können“ (Straka et al., 2012). Weiterhin zeigen Studien bei Patienten sowohl mit neu diagnostiziertem wie auch rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, dass Progression ein prognostischer Faktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität ist (Dimopoulos et al., 2011, Delforge et al., 2015). Dies wird durch weitere Analysen der Lebensqualitätsdaten aus der hier diskutierten Studie MM-003 bestätigt, anhand derer Progression ebenfalls als negativer prognostischer Faktor für Lebensqualität und das Auftreten von Krankheitssymptomen identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Deutsche Patientenvertreter und Kliniker bezeichneten diesen Zusammenhang aus ihrer Erfahrung heraus als plausibel (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Schlussendlich wird eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit rrMM als wichtiges Therapieziel genannt, insbesondere aufgrund des chronischen, durch multiple Rezidive charakterisierten Krankheitsverlaufs, der einer Heilung entgegensteht (Straka et al., 2012, Smith et al., 2005).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hält beim Multiplen Myelom das PFS ebenfalls für einen diskussionswürdigen Endpunkt, da im fortgeschrittenen Krankheitsstadium – wie z. B. nach bereits erfolgter Therapie mit Bortezomib und Lenalidomid – einer biochemischen Progression eine rasche klinische Progression mit patientenrelevanten Auswirkungen folgt (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b).

### *ECOG Performance Status-Score*

Der *ECOG Performance Status (PS)* bemisst den globalen Leistungsstatus von Patienten. Dieser beschreibt die Fähigkeit von Patienten alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Kriterien sind die Gehfähigkeit, die Fähigkeit, körperlicher Arbeit nachzugehen und für sich selbst zu sorgen. Der ECOG PS umfasst sechs Kategorien (0 bis 5), die narrativ beschrieben werden (Oken et al., 1982).

- 0: normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
- 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
- 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
- 3: nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
- 4: völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
- 5: Tod.

Aufgrund des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist jegliche Verschlechterung des ECOG PS Scores von unmittelbarer Patientenrelevanz. Eine Analyse aus der MM-003-Studie zeigt, dass eine Verbesserung des ECOG PS mit einem längeren Gesamtüberleben korreliert und der ECOG PS an *Baseline* einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität an *Baseline* hat (Weisel et al., 2014). Die Autoren schlussfolgern auch deswegen, dass der ECOG PS ein relevanter Endpunkt ist, der Analysen des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität komplementiert.

Die Kategorien des ECOG unterscheiden sich durch deutliche Einschnitte im Alltag (gehfähig/nicht gehfähig; arbeitsfähig/nicht arbeitsfähig), so dass bereits eine Veränderung von nur einer Kategorie für den Patienten deutlich spürbar ist und als klinisch relevante Veränderung angesehen werden kann.

### *Verbesserung von Knochenschmerzen*

Schmerzen sind ein patientenrelevanter Endpunkt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013). Die Knochenschmerzen wurden in der Studie MM-003 anhand der ersten Frage im Patientenfragebogen EORTC QLQ-MY20 erhoben. Diese heißt: „Hatten Sie Knochenschmerzen?“ (*Have you had bone aches or pain?*) und hat die Antwortmöglichkeiten:

- Keinesfalls (*Not at all*)
- Ein wenig (*A little*)
- Ziemlich viel (*Quite a bit*)
- Sehr viel (*Very much*)

Unter Berücksichtigung, dass es hier für den Patienten nur vier verschiedene Antwortmöglichkeiten gibt, wird im Folgenden davon ausgegangen, dass bereits eine Änderung um nur eine Kategorie bereits einen klinisch relevanten Unterschied für diesen Patienten bedeutet.

#### *Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20*

Vom Patienten selbst beurteilte Symptome gelten *per definitionem* als patientenrelevant.

Die Symptome wurden mittels der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 beurteilt. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Erhebung der Lebensqualität bzw. der Symptombelastung von Krebspatienten erstellt. Er ist etabliert und hat eine hohe Validität und Reliabilität (Aaronson et al., 1993). Der EORTC QLQ-MY20-Fragebogen wurde speziell zur Erhebung von Aspekten der Lebensqualität und Morbidität bei Myelom-Patienten entworfen. Er ist in dieser Indikation etabliert und hat ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität (Cocks et al., 2007). Der EORTC QLQ-MY20 und der EORTC QLQ-C30 wurden innerhalb der Indikation des Multiplen Myeloms validiert (Wisloff et al., 1996, Kvam et al., 2011, Osborne et al., 2012).

Der Morbidität zugerechnete Symptomskalen sind Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe (EORTC QLQ-C30) und Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20). Details zur klinischen Relevanz finden sich bei den Morbiditätsergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt *per definitionem* als patientenrelevant.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-MY20 sowie des EuroQoL EQ-5D beurteilt. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Erhebung der Lebensqualität bzw. der Symptombelastung von Krebspatienten erstellt. Er ist etabliert und hat eine hohe Validität und Reliabilität (Aaronson et al., 1993). Der EORTC QLQ-MY20-Fragebogen wurde speziell zur Erhebung von Aspekten der Lebensqualität und Morbidität bei Myelom-Patienten entworfen. Er ist in dieser Indikation etabliert und hat ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität (Cocks et al., 2007). Der Lebensqualität zugerechnete Skalen sind Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Kognitive Funktion und Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30) und Zukunftsperspektiven und Körperbild (EORTC QLQ-MY20).

Der EQ-5D ist ein standardisiertes und gebräuchliches Messinstrument, um indikationsunabhängig die Lebensqualität zu erheben. Für die Auswertung des EQ-5D wurden die deutschen Populationsgewichte verwendet (Greiner et al., 2005). Neben dem EORTC QLQ-MY20 und dem EORTC QLQ-C30 (siehe Anmerkungen oben) wurde auch der EuroQoL EQ-5D innerhalb der Indikation des Multiplen Myeloms validiert (Wisloff et al., 1996, Kvam et al., 2011, Osborne et al., 2012). Details zur klinischen Relevanz finden sich bei den Lebensqualitätsergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

## Sicherheit

Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind aus mehreren Gründen patientenrelevant. Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zum anderen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e.V., 2011). Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der Realität nur schwer von unerwünschten Ereignissen, die nicht aufgrund des Medikaments auftreten, zu unterscheiden.

Deshalb ist es gängige Praxis, alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer möglichen Ursache, zu berichten und den Unterschied zum Kontrollarm zu interpretieren. Die Schwere der unerwünschten Ereignisse wurde nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCI CTC Version 4.0) klassifiziert.

Folgende unerwünschten Ereignisse werden dargestellt:

- unerwünschte Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Tod  $\leq 30$  Tage nach letzter Studienmedikation
- unerwünschte Ereignisse mit CTC Grad  $\geq 3$

Zusätzlich werden

- sekundäre Primärmalignome (SPM)

und alle UE dargestellt, die bei einem CTC Grad 3-4, entweder bei mindestens 5 % der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten:

- Neutropenie, Anämie, Thrombopenie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Pneumonie, allgemeine körperliche Gesundheitsverschlechterung, Fatigue, Asthenie, Hyperglykämie, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Dyspnoe

oder, die im Studienbericht als UE von besonderem Interesse ausgewiesen wurden (*Adverse Events of Special Interest*, siehe Studienbericht Tabelle 14.3.2.16.3) und mit einem CTC Schweregrad von 3-4 auftraten:

- hämatopoetische Leukopenie, Infektionen, hämatopoetische Thrombopenie, akutes Nierenversagen, Hyperglykämie/neuer Diabetes Mellitus, kardiale Arrhythmie, Hämorrhagie, hämodynamisches Ödem, Erguss und Hypervolämie, Depression und Suizid/Selbstverletzung, venöses thromboembolisches Ereignis, hämatopoetische Zytopenie bei >1 Zelltyp, periphere Neuropathie, arterielles thromboembolisches Ereignis, Linsenstörung, Muskelschwäche, unspezifisches gefäßassoziiertes arterielles und venöses thromboembolisches Ereignis

Weiterhin wird die Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20 dargestellt. Der QLQ-MY20-Fragebogen wurde speziell für Myelom-Patienten entworfen. Er ist in dieser Indikation etabliert und hat ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität (Cocks et al., 2007).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine Studie eingeschlossen wurde.

#### 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.*

Für den primären Endpunkt PFS und den gewerten und konfirmatorisch getesteten sekundären Endpunkt OS werden die Ergebnisse für alle drei vorliegenden Datenschnitte dargestellt (7. September 2012, 1. März 2013, 1. September 2013).

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für PFS und OS durchgeführt:

Für den primären Endpunkt PFS wurde die Zeit bis zum Therapieversagen (*Time to Treatment Failure*, TTF) untersucht. Hier wurde die Zeitspanne bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse analysiert:

- Tod

---

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

- Progression gemäß den IMWG-Kriterien, bestimmt durch das *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC, solange vorhanden) oder den behandelnden Arzt
- Studienabbruch
- Beginn einer neuen Myelomtherapie

Diese Analysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts PFS zu untersuchen.

Weiterhin wurde für den primären Endpunkt PFS eine Sensitivitätsanalyse mit einem alternativen Zensierungsalgorithmus durchgeführt. Die Originalanalyse basierte auf einer Leitlinie der *European Medicines Agency* (EMA) (European Medicines Agency (EMA), 2008). Die Sensitivitätsanalyse basierte auf einer Leitlinie der FDA (U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration et al., 2007). Die Unterschiede zwischen den beiden Zensierungsmethoden sind in folgender Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Zensierungsmethodik bei dem Endpunkt PFS

Szenario	Primäre Analyse (EMA)	Sensitivitätsanalyse (FDA)
Progression wurde zwischen geplanten Bewertungszeitpunkten (Studienvisiten) dokumentiert	Datum der Progression als Ereigniszeitpunkt	Letzter geplanter Bewertungszeitpunkt als Ereigniszeitpunkt. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt existiert wird ein Tag nach Randomisierung als Ereigniszeitpunkt verwendet.
Neue Myelomtherapie oder verbotene Behandlung (laut Studienprotokoll) beginnt vor der Progression	Datum der Progression als Ereigniszeitpunkt	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt mit <i>Stable Disease</i> vor der neuen Behandlung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
Tod oder Progression während der Behandlungsphase nach einem Zeitraum mit mindestens zwei nicht durchgeführten Bewertungszeitpunkten (Studienvisiten)	Datum des Todes oder der Progression als Ereigniszeitpunkt	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt mit <i>Stable Disease</i> vor der neuen Behandlung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Primär werden die Ergebnisse für die EMA-Zensierung dargestellt. Dies ist auch die Zensierung, die für die primäre Analyse verwendet wurde. Die Ergebnisse unter Benutzung der FDA-Zensierung werden als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da dieser durch die Möglichkeit des Behandlungswechsels im HD-Dex-Arm zuungunsten von Pom+LD-Dex verzerrt ist. Um diese Verzerrung zu untersuchen und den tatsächlichen Behandlungseffekt von Pom+LD-Dex zu schätzen, wurden adjustierte Modelle nach den Methoden von Latimer et al. und Robins und Tsiatis gerechnet ((Latimer et al., 2013), (Robins und Tsiatis, 1991)). Diese werden im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, 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.*

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse für alle Endpunkte hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation für den aktuellsten Datenschnitt zum 1. September 2013 untersucht.

Alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenmerkmale wurden hierzu herangezogen:

- Alter ( $\leq 75$  Jahre vs.  $> 75$  Jahre),
- Krankheitspopulation<sup>9</sup>,
- Geschlecht,
- Anzahl vorheriger Myelomtherapien (2 vs.  $> 2$ ) und
- zytogenetische Risikogruppe (*High Risk* vs. *Non-High Risk*).

Um zusätzlich einen Einfluss des Schweregrads der Erkrankung zu untersuchen, wurde zudem eine Subgruppenanalyse nach Durie-Salmon-Stadium (I vs. II vs. III) durchgeführt.

Eine Analyse nach Regionen, Ländern oder Zentren wurde im Protokoll nicht prä-spezifiziert. Zentrums- und Ländereffekte konnten für die MM-003 nicht untersucht werden, da sowohl in einigen Zentren als auch in einigen Ländern nur wenige Patienten eingeschlossen wurden und somit keine aussagekräftigen Subgruppenanalysen möglich sind.

Eine Analyse nach Zentren ist weiterhin nicht sinnvoll, da nach Zentren nicht stratifiziert wurde und somit ein Ungleichgewicht bzgl. der Randomisierung innerhalb einzelner Zentren nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin erfolgte die Rekrutierung breit gefächert (sechs Ländern mit 40 oder mehr Patienten), so dass keine Möglichkeit besteht, dass der Behandlungseffekt nur auf dem Ergebnis weniger, sehr großer Zentren basieren könnte. Die Verwendung von Regionen als Teilmengen von Zentren wird auch in der *CHMP Draft Guideline* zur Analysen von Subgruppen in konfirmatorischen Studien als sinnvoll bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2014a). Da es auch Länder mit vergleichsweise geringer Rekrutierung gab, wurde die Subgruppenanalyse deshalb für folgende Regionen durchgeführt:

- Nordamerika und Australien: Kanada (52), USA (3) und Australien (22) = 77 Patienten
- Nord- und Mitteleuropa: Frankreich (74), Deutschland (69), Vereinigtes Königreich (40), Belgien (24), Schweiz (16), Dänemark (10), Niederlande (9) und Schweden (6) = 248 Patienten
- Südeuropa und Russland: Spanien (50), Italien (40), Griechenland (31), Russland (9) = 130 Patienten

Hierbei wurde versucht, Länder mit vergleichbaren Gesundheitssystemen zu gruppieren. Dies ist nicht immer möglich und eine Unterteilung nach Ländern oder Zentren wäre zu bevorzugen, was allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Ländern und Zentren nicht möglich, bzw. sinnvoll war (siehe oben).

---

<sup>9</sup> *Gruppe 1*: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2*: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3*: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq 2$  Bortezomibzyklen.

Im Protokoll wurden auch Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „Ansprechen zum Ende des zweiten Zyklus (ja/nein)“ prä-spezifiziert. Diese Analysen werden im Dossier nicht dargestellt, da das subgruppenbildende Merkmal erst nach Therapiebeginn erhoben wird (Responderanalyse) und die Gruppeneinteilung nicht bereits zum Therapiebeginn festgelegt werden kann.

Für alle Subgruppen wurde der neueste Datenstand vom 1. September 2013 verwendet. Subgruppenanalysen zum Datenstand des 7. September 2012 (Zeitpunkt der primären Studienanalyse) finden sich im ersten eingereichten Pomalidomid-Dossier (Celgene Europe Limited, 2013d, Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013c).

Für die Subgruppenanalysen wurde jeweils ein Interaktionstest zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal durchgeführt. Hierfür wurde entsprechend des Endpunktes ein logistisches bzw. Cox-Modell mit den festen Effekten Behandlungsgruppe, dem subgruppenbildenden Merkmal und der Interaktion Behandlung\*subgruppenbildendes Merkmal durchgeführt. Im Falle von Nullzählungen (*Zero Count*) in einer der Interaktions-Subgruppen ist die Validität der Modellrechnung nicht gesichert. Dann werden die Ergebnisse basierend auf der letzten Maximum Likelihood Iteration gezeigt.

Ein zum Niveau  $\alpha=0,05$  signifikantes Ergebnis des Interaktionsterms wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 4.2 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015) als Beleg unterschiedlicher Effekte, ein zum Niveau  $\alpha=0,20$  signifikantes Ergebnis wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen gewertet. Im Falle eines p-Wertes von kleiner 0,2 wurde der Endpunkt im Detail für die entsprechenden Subgruppen dargestellt.

#### 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>10</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>11</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>12</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>13</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

<sup>10</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

<sup>12</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>13</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</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>15</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.*

Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO G-BA sollen direkte Vergleichsstudien vorrangig berücksichtigt werden, die an Populationen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt worden sind.

---

<sup>14</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>15</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.

Für die **Patientengruppe A** liegt eine direkt vergleichende Studie im Anwendungsgebiet von Pomalidomid vor, somit ist kein indirekter Vergleich notwendig.

Für die **Patientengruppe B** liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Ebenso hat eine umfassende systematische Literaturrecherche in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu BSC gefunden. Deshalb wird hier ein Vergleich auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid gegenüber der heute nicht mehr in relevantem Ausmaß existierenden Patientengruppe B zu dokumentieren.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MM-003	Ja	Ja	Laufend	03/2011- vsl. 08/2017	a) Pom+LD-Dex b) HD-Dex
MM-002	Nein	Ja	Laufend	06/2008- vsl. 09/2015	a) Pom+Dex b) Pom
2009-013319-36, 2009_28/0924	Nein	Nein	Laufend	10/2009- vsl. 08/2015	a) Pom an 21 d eines 28 d Zyklus+Dex b) Pom an 28 d eines 28 d Zyklus+Dex
CC-4047-MM- 007	Nein	Ja	Laufend	12/2012- vsl. 01/2021	a) Pom+Dex+ Bortezomib b) Dex+Bortezomib
MCC-16705, PO-MM-PI-0039	Nein	Nein	Laufend	11/2011- vsl. 12/2015	a) Pom+Dex+ Cyclophosphamid b) Pom+Dex
HIC 1011007607	Nein	Nein	Laufend	06/2011- 12/2014	a) Pom an d 1-28 eines 28 d Zyklus+Dex b) Pom an d 1-21 eines 28 d Zyklus+Dex
12-138	Nein	Nein	Laufend	12/2012- vsl. 12/2015	a) Pom+Dex+ Stammzelltransplantation b) Pom+Dex
A061202, NCI- 2013-01702; U10CA031946	Nein	Nein	Laufend	02/2014- vsl. 08/2016	a) Pom+Dex +Ixazomib b) Pom+Dex
ALLG MM14	Nein	Nein	Laufend	01/2012 – vsl. 03/2019	a) Pom+Dex Erhaltungsthe- rapie b) Pom+Erhaltungstherapie

d: Tag; vsl. Voraussichtlich

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen: 06.07.2015.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MM-002 (Richardson et al., 2013)	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex vs. Pom) entspricht nicht den Einschlusskriterien
2009-013319-36, 2009_28/0924 (Leleu et al., 2013)	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom an 21 d vs. Pom an 28 d) entspricht nicht den Einschlusskriterien
CC-4047-MM-007	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex+Bortezomib vs. Dex+Bortezomib) entspricht nicht den Einschlusskriterien
MCC-16705, PO-MM-PI-0039	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex+Cyclophosphamid vs. Pom+Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
HIC 1011007607	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom d 1-28 vs. Pom d 1-21) entspricht nicht den Einschlusskriterien
12-138	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex+Stammzelltransplantation vs. Pom+Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
A061202, NCI-2013-01702; U10CA031946	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex vs. Pom+Dex+Ixazomib) entspricht nicht den Einschlusskriterien
ALLG MM14	<u>Intervention/Vergleichstherapie</u> (Pom+Dex Erhaltungstherapie vs. Pom Erhaltungstherapie) entspricht nicht den Einschlusskriterien

Die Studien 2009-013319-36 (IFM-2009-02) und MM-002 sind weder Zulassungsstudien, noch entsprechen sie den Einschlusskriterien für die Einbeziehung von RCT in die Nutzenbewertung. Sie wurden jedoch von der EMA im *CHMP Assessment Report* als unterstützende Studien (*Supportive Studies*) diskutiert (European Medicines Agency (EMA), 2013, Leleu, 2012, Backstrom und Celgene Corporation, 2012).

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

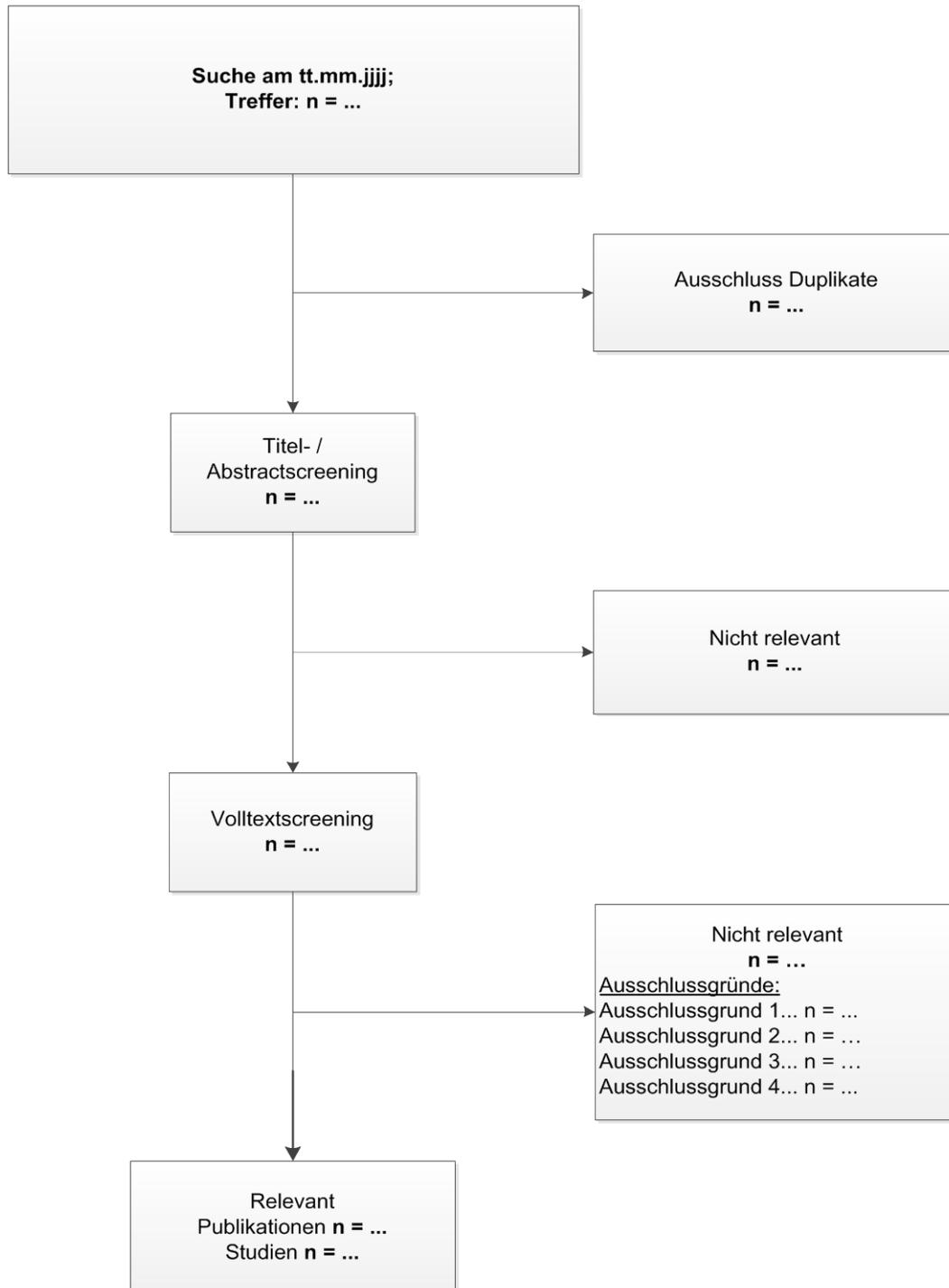


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

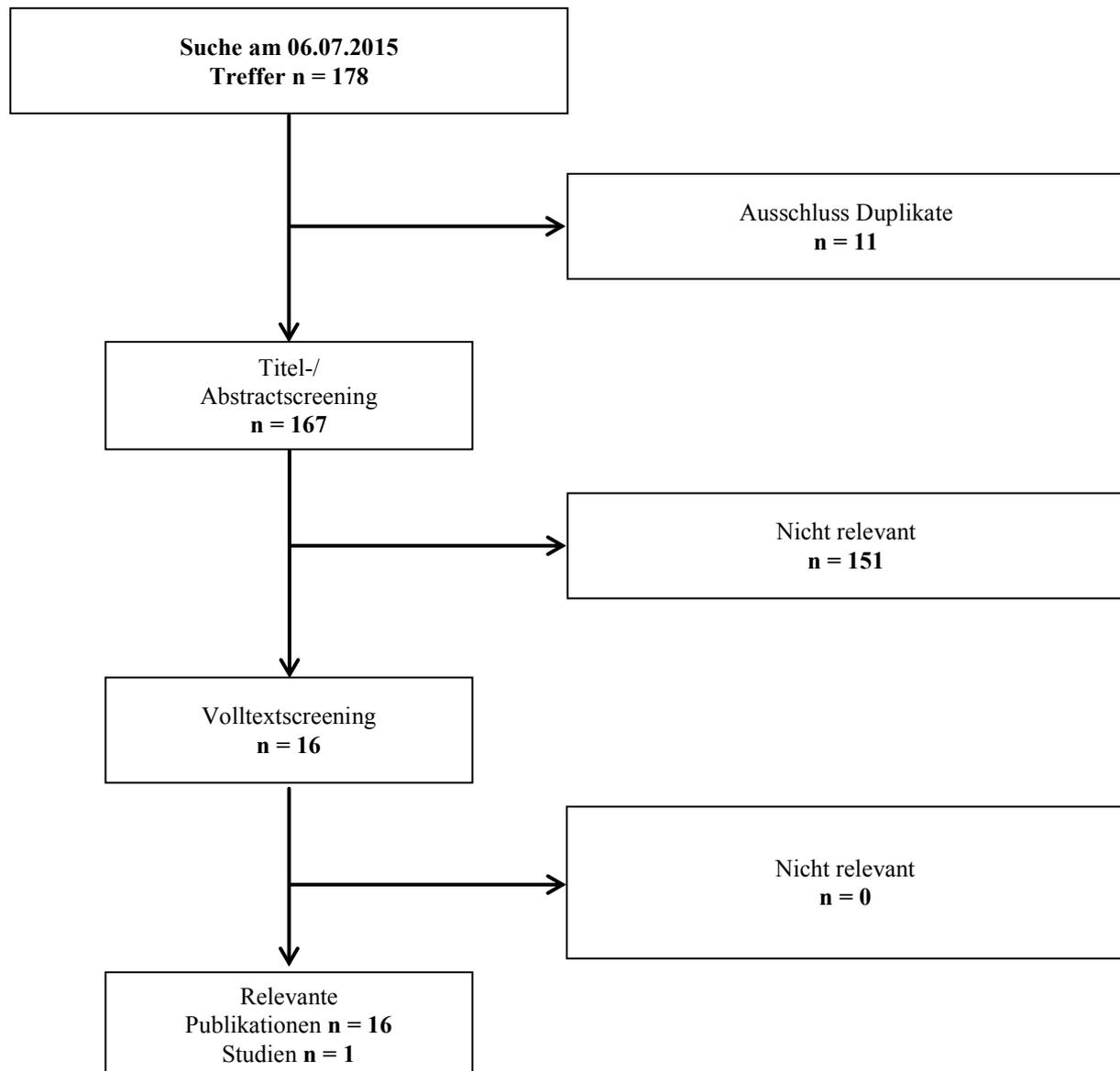


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden 16 relevante Publikationen im Anwendungsgebiet identifiziert, die Ergebnisse zu einer Studie beschreiben. Es handelt sich dabei sämtlich um Vollpublikationen bzw. Kongressabstracts zu der Phase III-Zulassungsstudie MM-003. Relevante Publikationen zu anderen Studien wurden nicht gefunden.

#### 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 4-7) 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 4-9: 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 bib- liografische Litera- turrecherche iden- tifiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
MM-003	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT01311687  <u>Clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT: 2010-019820-30  <u>ICTRP:</u> NCT01311687 EUCTR2010-019820-30-BE  <u>PharmNetBund:</u> EUCTR2010-019820-30 NCT01311687	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 06.07.2015.

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
	n. a.					
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
MM-003	ja	ja	nein	ja (Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013b, Jacques und Celgene Corporation, 2013a)	ja <u>Clinical-trials.gov:</u> NCT01311687 <u>Clinicaltrialsregister.eu:</u> EudraCT: 2010-019820-30 <u>ICTRP:</u> NCT01311687 EUCTR 2010-019820-30-BE <u>PharmNetBund:</u> EUCTR2010-019820-30 NCT01311687	(San Miguel et al., 2013a, San Miguel et al., 2013b, San Miguel et al., 2013c, San Miguel et al., 2013d, San Miguel et al., 2014, Delforge et al., 2013, Dimopoulos et al., 2014b, Dimopoulos et al., 2012, Dimopoulos et al., 2013a, Morgan et al., 2014b, Morgan et al., 2015, Morgan et al., 2014a, Weisel et al., 2013a, Weisel et al., 2013b, Song et al., 2013, Song et al., 2015)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: 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
MM-003	RCT, offen, parallel, geplante Interimsanalyse ( <i>Futility-Analyse</i> ) für PFS bei 50 % der geplanten Ereignisse (=121); geplante Interimsanalyse für OS bei 106 Todesfällen (und frühestens zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse).	≥18 Jahre mit refraktärem oder rezidivierendem und refraktärem MM, die mind. 2 Myelom-Therapien (inkl. Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben; ECOG PS ≤2	Pom+LD-Dex (n=302) HD-Dex (n=153)	Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Nachbeobachtungszeit: 5 Jahre nach Randomisierung	93 Zentren; Europa (68, davon 9 in Deutschland mit 69 Patienten), Australien (10), Kanada (10), Russland (4), USA (1) Erster Patient eingeschlossen: 03/2011 Finale Analyse: 09/2012 weitere Analysezeitpunkte: 03/2013; 09/2013 Nachbeobachtung: andauernd	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS* <b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS*, Lebensqualität, TTP, Ansprechrate gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien, Klinisches Ansprechen (ECOG, Knochen-schmerzen), Symptomlast gemäß Patientenfragebögen, Sicherheit

TTP: Zeit bis zur Progression, OS: Gesamtüberleben, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

° Die Interims OS-Analyse (zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse) ergab ein signifikantes Ergebnis für den sekundären, aber konfirmativ getesteten Endpunkt OS, so dass die Interimsanalyse gleichzeitig die finale OS-Analyse war

\* MM-003 war auf PFS und OS gepowert (d. h. auch OS wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet)

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013c)

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

Studie	Pom+LD-Dex	HD-Dex	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> <i>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MM-003	Zyklen von 28 d <u>Teilnehmer &lt;75 J:</u> 4 mg Pom p. o., qd (d 1-21) + 40 mg Dex p. o., qd (d 1,8,15 und 22)  <u>Teilnehmer &gt;75 J:</u> 4 mg Pom p. o., qd (d 1-21) + 20 mg Dex p. o., qd (d 1,8,15 und 22)	Zyklen von 28 d: <u>Teilnehmer &lt;75 J:</u> 40 mg Dex p. o., qd (d 1-4, d 9-12 und d 17-20)  <u>Teilnehmer &gt;75 J:</u> 20 mg Dex p. o., qd (d 1-4, d 9-12 und d 17-20)	Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin oder äquivalenter Medikation bei Teilnehmern im Interventionsarm und allen Teilnehmern mit tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien in der Vorgeschichte und nach Ermessen des Prüfarztes  Gabe anderer Myelomtherapien, chronische Anwendung von Steroiden und Immunsuppressiva verboten  Anwendung von Strahlentherapie zur Behandlung von pathologischen Bruchstellen oder Schmerzen nach Frakturen erlaubt  Vermeiden von korrigierter QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013c)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (MW+STD)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika</i> <i>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
MM-003 Pom+LD-Dex	302	63,6 ± 9,33	w: 40,1 m: 59,9	<b>Alter (%):</b> ≤75 J: 92,1 >75 J: 7,9  <b>Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (median): 5,0</b>  <b>Vorangegangene Myelom-Therapien (%):</b> Kortikosteroide: 99,7 Dexamethason: 97,7 ImiDs <sup>®</sup> : 100,0 Lenalidomid: 100,0 Thalidomid: 57,3 Proteasom-Inhibitoren: 100,0 Bortezomib: 100,0 Alkylanzien: 99,0  <b>Anzahl vorangegangener Therapien (%):</b> 2: 5,6 >2: 94,4  <b>Krankheitspopulation<sup>1</sup> (%):</b> Gruppe 1: 82,5 Gruppe 2: 2,6 Gruppe 3: 14,9  <b>Zeit seit Diagnose (Jahre, median): 6,2</b>

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (MW+STD)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
				<p><b>Durie-Salmon-Stadium (%):</b> I: 7,0 II: 31,1 III: 58,9 Fehlende Daten: 3,0</p> <p><b>Vorangegangene Stammzelltransplantation (%):</b> 70,9</p> <p><b>Therapie-Refraktärität (%):</b> Thalidomid: 29,8 Lenalidomid: 94,7 Thalidomid und Lenalidomid: 28,5 Bortezomib: 78,8 Lenalidomid und Bortezomib: 74,5 Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib: 24,2</p> <p><b>ECOG PS (%):</b> 0: 36,4 1: 45,7 2: 17,2 3: 0,0 Fehlende Daten: 0,7</p> <p><b>Zytogenetische Risiko-Kategorie (%):</b> <i>High Risk</i><sup>2</sup>:43,0 (<i>Modified High Risk</i><sup>3</sup>: 25,5) <i>Non-High Risk</i>: 30,1 Fehlende Daten: 26,9</p> <p><b>Abbruchgrund für Hauptteil der Studie (%):</b> Progression: 60,9 UE: 9,3 Tod: 7,9 Rücknahme des informed consent: 2,6 <i>Lost-to-follow-up</i>: 0,7 Andere Gründe: 6,6</p>
MM-003 HD-Dex	153	63,7 ± 9,56	w: 43,1 m: 56,9	<p><b>Alter (%):</b> ≤75 J: 92,2 &gt;75 J: 7,8</p> <p><b>Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (median):</b> 5,2</p> <p><b>Vorangegangene Myelom-Therapien (%):</b> Kortikosteroide: 100,0 Dexamethason: 99,3 ImiDs<sup>®</sup>: 100,0 Lenalidomid: 100,0 Thalidomid: 60,8 Proteasom-Inhibitoren: 100,0 Bortezomib: 100,0 Alkylanzien: 98,0</p>

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (MW+STD)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
				<p><b>Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (%):</b> 2: 5,2 &gt;2: 94,8</p> <p><b>Krankheitspopulation<sup>1</sup> (%):</b> Gruppe 1: 81,7 Gruppe 2: 3,3 Gruppe 3: 15,0</p> <p><b>Zeit seit Diagnose (Jahre, median): 6,5</b></p> <p><b>Durie-Salmon-Stadium (%):</b> Stadium I: 7,8 Stadium II: 24,2 Stadium III: 67,3 Fehlende Daten: 0,7</p> <p><b>Vorangegangene Stammzelltransplantation (%): 68,6</b></p> <p><b>Therapie-Refraktärität (%):</b> Thalidomid: 31,4 Lenalidomid: 92,2 Thalidomid und Lenalidomid: 30,1 Bortezomib: 79,1 Lenalidomid und Bortezomib: 73,9 Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib: 24,2</p> <p><b>ECOG PS (%):</b> 0: 23,5 1: 56,2 2: 16,3 3: 2,0 Fehlende Daten: 2,0</p> <p><b>Zytogenetische Risiko-Kategorie (%):</b> <i>High Risk</i><sup>2</sup>: 37,3 (<i>Modified High Risk</i><sup>3</sup>: 22,9) <i>Non-High Risk</i>: 30,7 Fehlende Daten: 32,0</p> <p><b>Abbruchgrund für Hauptteil der Studie (%):</b> Progression: 62,1 UE: 10,5 Tod: 11,1 Rücknahme des informed consent: 3,9 <i>Lost-to-follow-up</i>: 0,7 Andere Gründe: 6,5</p>

<sup>1</sup>Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib.Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten.Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq$ 2 Bortezomibzyklen.<sup>2</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23<sup>3</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 17p13 oder 4p16/14q32 (Untergruppe von *High Risk*)

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

*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 MM-003 vergleicht die Kombination Pomalidomid und LD-Dex gemäß Zulassung mit der zielgerichteten Myelomtherapie HD-Dex in Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom. Dies entspricht der vom G-BA definierten **Patientengruppe A** (Patienten, für die eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet ist; Abschnitt 4.2.1).

Die **Patientengruppe B** (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) ist wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargelegt, im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller rrMM-Patienten) und spielt damit in der Versorgungsrealität nur eine untergeordnete Rolle, da prinzipiell alle Patienten zielgerichtete Therapien bekommen können (siehe hierzu die detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). Zum einen ist ein Vergleich zwischen Pomalidomid und der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC grundsätzlich fragwürdig, da Pomalidomid als zielgerichtete Therapie auch nur einer anderen zielgerichteten Therapie gegenübergestellt werden kann. Patienten, die grundsätzlich nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, dürften demgemäß auch nicht für eine Therapie mit Pomalidomid geeignet sein. Ein Vergleich von Pomalidomid versus BSC im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien wäre ebenfalls fragwürdig: Entweder kommen die betreffenden Patienten, wie eben ausgeführt, nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage, so dass sie auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden können. Kommen sie jedoch für eine zielgerichtete Therapie infrage, wäre es unethisch, sie in einen BSC-Arm unter Ausschluss zielgerichteter Therapien zu randomisieren. Somit existiert aus Sicht der Celgene GmbH auch keine Überschneidung zwischen Pomalidomid und Best Supportive Care im Sinne eines gemeinsamen Anwendungsgebiets. Nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA ist aber die Grundvoraussetzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich dabei um „eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ des zu bewertenden Arzneimittels handelt. Dies ist aber gerade nicht der Fall, da BSC für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gar keine zweckmäßige Therapie sein kann. Bezieht man die Festlegung der ZVT auf die Zeit vor der Zulassung von Pomalidomid, d. h. auf Patienten, die für die vom G-BA genannten zielgerichteten Therapien nicht mehr infrage kamen und deshalb damals mit BSC behandelt worden wären, nun aber Pomalidomid als mögliche Option haben, zeigt sich hingegen, dass diese Patientengruppe im Therapiealltag vernachlässigbar gering ist. Aufgrund der Möglichkeit, verfügbare Wirkstoffe zu kombinieren und auch in niedrigeren und damit auch für multimorbide Patienten verträglichen Dosierungen zu applizieren, können alle Patienten mit zielgerichtet wirksamen Substanzen behandelt werden. Pomalidomid verdrängt weiterhin andere, weniger wirksame bzw. weniger evidente Wirkstoffe in die hinteren Linien, so dass die Therapieentscheidung Pomalidomid vs. BSC unwahrscheinlich ist. Leitlinien, Handbücher und Fachkreise bestätigen, dass grundsätzlich alle Patienten mit zielgerichteten Substanzen therapiert werden können. Eine systematische Literaturrecherche ergab keine Evidenz für die vom G-BA definierte BSC im Anwendungsgebiet.

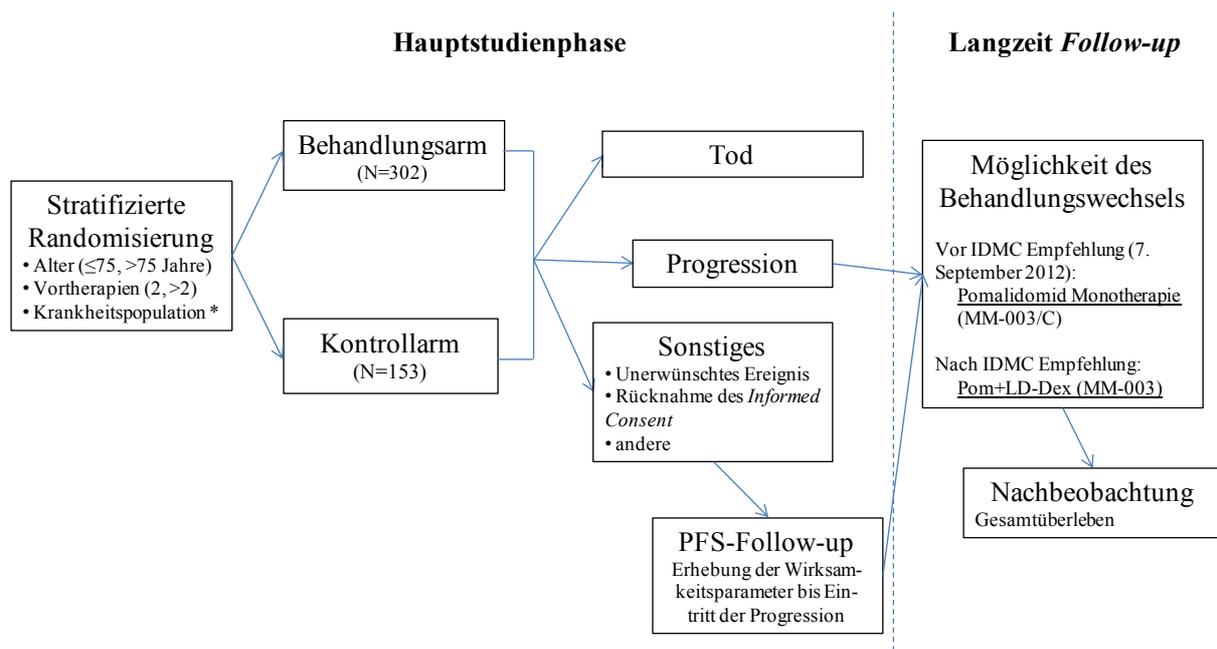
Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wird ein Vergleich auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der MM-003 durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid zu der aktuell nicht mehr in relevantem Ausmaß existierenden Patientengruppe B zu zeigen.

### Studiendesign:

Die Studie MM-003 wurde in einem randomisierten, offenen und multizentrischen Design durchgeführt. Zwar war ursprünglich ein doppelt-verblindetes Design geplant, doch wurde dieses in Absprache mit der FDA sowie Myelomexperten zugunsten eines offenen Designs verworfen. Der Grund hierfür liegt insbesondere in der komplexen und zwischen den Armen unterschiedlichen Dosismodifikation des Dexamethasons aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie in den unterschiedlichen Erfordernissen in Bezug auf Thromboseprophylaxe. Eine Doppelverblindung hätte es Ärzten und Patienten erschwert, schnell und korrekt auf Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Ereignisse zu reagieren. Angesichts des fragilen und stark vorbehandelten Patientenkollektivs wurde eine höchstmögliche Patientensicherheit einer maximalen Ergebnissicherheit vorgezogen. Die Studienparameter „Progression“ und „Ansprechen“ wurden jedoch von einem unabhängigen Komitee (IRAC, *Independent Response Adjudication Committee*) verblindet gegengeprüft, so dass die Endpunkte PFS, TTP und Ansprechen für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012 als verblindet betrachtet werden können.

Es wurden Studienteilnehmer mit einem Lebensalter von mindestens 18 Jahren mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom eingeschlossen, die mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten (inklusive Lenalidomid- und Bortezomib-basierter Behandlungen). Bei allen Patienten mussten die Vortherapien mit Bortezomib bzw. Lenalidomid ausgeschöpft sein im Sinne eines Therapieversagens. Studienteilnehmer mussten einen *ECOG PS Score* von 0, 1 oder 2 aufweisen. Das Randomisierungsverhältnis der beiden Studienarme war 2:1. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter ( $\leq 75$ ,  $>75$  Jahre), Anzahl vorangegangener Myelom-Therapien (2,  $>2$ ) und der folgenden drei Krankheitspopulationen durchgeführt:

- Krankheitspopulation 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib.
- Krankheitspopulation 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten.
- Krankheitspopulation 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq 2$  Bortezomibzyklen.



- \* 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib.  
 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$  PR und Progression innerhalb von 6 Monaten.  
 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq 2$  Bortezomibzyklen.  
 IDMC: Independent Data Monitoring Committee

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MM-003

Die Länge der Behandlungszyklen betrug 28 Tage; die Gabe der Studienarzneimittel erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder Studienabbruch. In der Hauptstudienphase wurden die Patienten bis zur Progression (oder Tod) beobachtet. Nach der Progression wurden die Patienten noch bzgl. des Gesamtüberlebens nachverfolgt. Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hatten bei einer Progression die Möglichkeit in eine Begleitstudie (MM-003/C) zu wechseln und mit Pomalidomid als Monotherapie behandelt zu werden.

Der primäre Studienendpunkt war das Progressionsfreie Überleben (PFS) und die finale Analyse war nach 242 Ereignissen geplant. Eine Interimsanalyse war nach 121 Ereignissen geplant (*Futility only* – Interimsanalyse erlaubte als einzige Anpassung den Studienabbruch wegen Aussichtslosigkeit auf ein signifikantes Ergebnis).

Für die Studie war eine hierarchische Testprozedur für den primären Endpunkt PFS und für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) geplant. Dies bedeutet, dass die Studie auch für den Endpunkt OS gepowert war und der Endpunkt konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet wurde (gegeben der primäre Endpunkt PFS ist signifikant) und somit die Wertigkeit eines ko-primären Endpunktes hat.

Für das Gesamtüberleben war eine Interimsanalyse nach 106 Todesfällen geplant, jedoch frühestens zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse. Die O'Brien-Fleming Grenze für Überlegenheit wurde für die Interimsanalyse verwendet. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens war nach 212 Todesfällen geplant, falls die Interims-Analyse nicht bereits einen signifikanten Vorteil bzgl. des Gesamtüberlebens zeigte.

Weitere sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Progression, die Ansprechrate gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien, das klinische Ansprechen, die Lebensqualität und Sicherheit.

Analysen liegen für die Stichtage 7. September 2012, 1. März 2013 und 1. September 2013 mit den medianen Nachbeobachtungszeiten von 4,2 bzw. 10,0 bzw. 15,4 Monaten vor. Die Analyse zum 7. September 2012 war die prä-spezifizierte finale Analyse für den primären Endpunkt PFS und gleichzeitig der Zeitpunkt für die Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Diese Interimsanalyse war erfolgreich (O'Brien-Fleming Grenze für Wirksamkeit wurde unterschritten) und das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) empfahl die Beendigung des randomisierten Teils der Studie und dass die Patienten des Kontrollarms auch die Pom+LD-Dex Behandlung erhalten konnten. Die Daten dieses Auswertungszeitpunkts bildeten die Grundlage für die Zulassung durch die EMA.

Die Analyse zum 1. März 2013 war die prä-spezifizierte finale Analyse für den Endpunkt OS. Hierbei ist zu beachten, dass durch das signifikante Ergebnis der Interims OS-Analyse die finale Analyse des OS nur noch deskriptiv durchgeführt wurde und bereits die Interimsanalyse am 7. September 2012 das, statistisch gesehen, finale und konfirmative Ergebnis für den Endpunkt OS lieferte. Zum 1. September 2013 erfolgte eine weitere Analyse um die Ergebnisse der Nachbeobachtungszeit und die langfristigen Ergebnisse für OS, PFS und zur Sicherheit zu untersuchen.

Für alle Analysezeitpunkte ist zu beachten, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch die Möglichkeit des Behandlungswechsels verzerrt sind. Patienten im HD-Dex-Arm konnten bereits vor dem 7. September 2012 (und vor der Empfehlung des IDMC) nach einer Progression direkt in eine Begleitstudie (MM-003/C) wechseln und mit Pomalidomid als Monotherapie behandelt werden. Nach der IDMC-Empfehlung konnten Patienten im HD-Dex-Arm in den Behandlungsarm der Studie wechseln (*cross-over*). Somit haben an allen drei Analysezeitpunkten bereits HD-Dex-Patienten von einer Pomalidomid-Therapie profitiert, so dass das Gesamtüberleben im HD-Dex-Arm überschätzt und der Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex somit unterschätzt wird. Zu den drei Datenschnitten profitierten bereits 29 %, 53 % bzw. 56 % der HD-Dex Patienten von einer Pomalidomid-Therapie (Monotherapie oder als Kombination mit LD-Dex, für weitere Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Die weiteren Endpunkte sind nicht vom Behandlungswechsel verzerrt, da diese für den jeweiligen Patienten höchstens bis zum Zeitpunkt der Progression in die Analysen eingingen. Die einzigen Ausnahmen sind PFS und TTP für die Datenschnitte 1. März 2013 und 1. September 2013, da nach der IDMC-Empfehlung auch Patienten ohne Progression im HD-Dex-Arm einen Behandlungswechsel durchführen konnten (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und zum Verzerrungspotential der Endpunkte und zu statistischen Methoden, die zur Auswertung der Ergebnisse verwendet wurden, sind in Tabelle 4-16, Tabelle 4-22, Tabelle 4-26, Tabelle 4-29, Tabelle 4-33, Tabelle 4-36, Tabelle 4-39, Tabelle 4-44, Tabelle 4-50, Tabelle 4-54 und Tabelle 4-77 aufgeführt.

**Studienpopulation:**

Die Studienpopulation wies einen höheren Anteil an männlichen Teilnehmern auf. Das durchschnittliche Lebensalter ( $\pm$  Standardabweichung (STD)) betrug für den Pom+LD-Dex-Arm 63,6 Jahre ( $\pm$  9,33) bzw. für die Kontrollgruppe 63,7 Jahre ( $\pm$  9,56).

**Versorgungskontext:**

Die Patientenpopulation der Zulassungsstudie MM-003 entspricht der zugelassenen, in der deutschen Versorgungsrealität zu erwartenden Patientenpopulation. Ein großer Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten kam aus Deutschland (n=69).

Die ausgewerteten Endpunkte sind für den deutschen Versorgungskontext relevant, insbesondere vor dem Hintergrund der Unheilbarkeit des Multiplen Myeloms. Diese werden im Allgemeinen so im therapeutischen Alltag erhoben, wie es auch die relevanten Leitlinien und Therapiehandbücher empfehlen (Rajkumar et al., 2014, Kortüm et al., 2013, Straka et al., 2012). Die EMA bestätigte im *CHMP Assessment Report*, dass die Auswahl der Endpunkte und statistischen Methoden in der MM-003 adäquat sind, um einen Nutzen von Pom+LD-Dex gegen den angemessenen Komparator zu zeigen („*The phase 3 study CC-4047-MM-003 was adequately designed to demonstrate the efficacy of pomalidomide in combination with low dose dexamethasone against an appropriate comparator (HD-Dex) in the proposed RRMM target population*“) ((Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013), (European Medicines Agency (EMA), 2013)).

**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 4-14: 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			
MM-003	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie MM-003 erfolgte die Randomisierung mit computergestützter Gruppenzuteilung. Die Studie wurde offen durchgeführt. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse bis zur Progression. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für MM-003 ist daher bis zur Progression für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012 als niedrig einzustufen.

Für die späteren Datenschnitte konnten die Patienten bereits vor der Progression einen Behandlungswechsel zu einer Pomalidomid-Therapie vornehmen. Deshalb kann für diese Datenschnitte ein hohes Verzerrungspotential für einzelne Endpunkte nicht ausgeschlossen werden. Diese Aspekte werden in den Abschnitten zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene dargestellt.

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird auch nach der Progression und damit nach einem potentiellen Behandlungswechsel erhoben und analysiert (Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass hier ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Die Verzerrung ist jedoch zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms, da hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einhergeht und somit der Therapievorteil von Pomalidomid unterschätzt wird. Aufgrund der einseitigen Verzerrung ist daher von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen (Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Die Studie ist daher geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

#### **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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität	Morbidität					Lebens- qualität	Sicherheit
		PFS	TTP	Ansprechrate gemäß den IMWG-/EBMT- Kriterien	Klinisches Ansprechen	Symptom- last		
MM-003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Für die Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität werden alle randomisierten Patienten in den Analysen dargestellt (ITT-Population). Für die Nutzendimension Sicherheit werden alle Patienten in den Analysen dargestellt, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Dies entspricht dem prä-spezifizierten Vorgehen im Studienbericht der verwendeten Studie MM-003. Für die Nutzendimension Lebensqualität (inkl. der Symptomskalen die der Morbidität, bzw. der Nebenwirkungsskala, die der Sicherheit zugeordnet wird) wird die PRO-Population (*Patient Reported Outcome*) dargestellt. Diese beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die die Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen erfassten Wert für einen der Patientenfragebögen haben.

Für die Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität wird jeweils der Datenschnitt, auf der die Zulassung basiert (7. September 2012, mediane Nachbeobachtungszeit: 4,2 Monate) und der aktuellste Datenschnitt im Dossier (1. September 2013, mediane Nachbeobachtungszeit: 15,4 Monate) dargestellt. Für die beiden konfirmativ getesteten Endpunkte PFS und OS (Abschnitt 4.3.1.2.1) werden zusätzlich die Ergebnisse des 1. März 2013 (mediane Nachbeobachtungszeit: 10,0 Monate) dargestellt, um alle vorhandenen Analysen zu präsentieren.

Für die Nutzendimensionen Lebensqualität und Sicherheit werden jeweils die Daten für den aktuellsten Datenschnitt präsentiert. Dies ist für die Lebensqualität der 1. März 2013 (spätere Analysen liegen nicht vor) und für die Sicherheit der 1. September 2013.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität (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 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MM-003	Gesamtüberleben: Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache; Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder die aus der Studie ausgeschieden sind, bevor der Tod dokumentiert wurde

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003 Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
7. September 2012	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes jedweder Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung frei von Subjektivität erfolgt und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Eine unverblindete Erhebung dieses Endpunktes hat somit keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial. Weiterhin existieren keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und die primäre Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip.

Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hatten bei Krankheitsprogression die Möglichkeit in eine Begleitstudie (MM-003/C) zu wechseln und mit Pomalidomid als Monotherapie behandelt zu werden. Die Unterbindung dieses Behandlungswechsels ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar und war so mit den Zulassungsbehörden abgestimmt.

Nach der primären Studienanalyse konnten die Patienten im HD-Dex-Arm aufgrund der IDMC-Empfehlung in den Interventionsarm der Studie wechseln (*cross-over*; siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Somit hatten an den drei Analysezeitpunkten zunehmend HD-Dex-Patienten von einer Pomalidomid-Therapie profitiert, so dass das Gesamtüberleben im HD-Dex-Arm überschätzt wird und der Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex unterschätzt wird. Zu den drei Datenschnitten 7. September 2012, 1. März 2013 und 1. September 2013 profitierten bereits 29, 53 bzw. 56 % von einer Pomalidomid-Therapie (Monotherapie oder als Kombination mit LD-Dex). Aufgrund der einseitigen Verzerrung ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

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

### Patientengruppe A

Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ITT	Anzahl (%) verstorbener Studienteilnehmer ITT	Gesamtüberleben (Wochen/Monate, median)	HR [95 %-KI]; p-Wert*
Sep 2012	Pom+LD-Dex	302	76 (25,2)	n. e.	0,53 [0,37; 0,74]; <0,001
	HD-Dex	153	58 (37,9)	34,0/7,8	
Mär 2013	Pom+LD-Dex	302	145 (48,0)	55,4/12,7	0,74 [0,56; 0,97]; 0,028
	HD-Dex	153	82 (53,6)	35,1/8,1	
Sep 2013	Pom+LD-Dex	302	176 (58,3)	56,9/13,1	0,72 [0,56; 0,92]; 0,009
	HD-Dex	153	101 (66,0)	35,3/8,1	

n. e.: Median noch nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall

\* p-Wert basierend auf einem nicht stratifiziertem *Log-Rank*-Test;

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013a, Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013b)

Für die Kombination von Pomalidomid mit LD-Dexamethason wurde gegenüber HD-Dex eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens für alle Datenschnitte gezeigt. Für die Analyse zum 1. September 2013 lag das mediane Überleben im Pom+LD-Dex-Arm bei 56,9 Wochen (13,1 Monate) und im HD-Dex-Arm bei 35,3 Wochen (8,1 Monate). Dies entspricht einer Verlängerung um 21,6 Wochen (5,0 Monate). Die Behandlung mit Pom+LD-Dex war im Vergleich zu einer Therapie mit HD-Dex mit einer Verringerung des Sterberisikos von 28 % verbunden (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p=0,009). Für diesen Datenschnitt lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 15,4 Monaten.

Hierbei ist zu beachten, dass dieses Ergebnis zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms verzerrt ist, da zum Zeitpunkt der Analyse (1. September 2013) bereits 56 % der Patienten im HD-Dex-Arm zu einer Pomalidomid-basierten Therapie gewechselt waren. Zum Zeitpunkt der primären Analyse (7. September 2012) waren 29 % der Patienten im HD-Dex-Arm gewechselt. Dieser Analysezeitpunkt ist weniger zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms verzerrt und dies spiegelt sich in einer deutlicheren Verringerung des Sterberisikos um 47 % wider (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ; Medianes Überleben: Pom+LD-Dex: nicht erreicht; HD-Dex: 34 Wochen). Ein unverzerrtes Ergebnis liegt auch hier nicht vor, da die Patienten im HD-Dex-Arm, in Absprache mit den Zulassungsbehörden, bereits zum Zeitpunkt der Progression zu einer Pomalidomid-basierten Therapie wechseln konnten. Trotz der Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms zeigt sich für alle Analysezeitpunkte ein signifikanter Vorteil für den experimentellen Arm bzgl. des Gesamtüberlebens.

### **Adjustierung der Verzerrung durch den Behandlungswechsel:**

Um für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren werden im Folgenden zwei statistische Modelle vorgestellt. Diese sind das *Two-stage* Modell von Latimer (Latimer et al., 2013) und das *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modell (Robins und Tsiatis, 1991).

Grundlegende Annahmen des *Two-stage* Modells sind:

- A. Es existiert ein Zeitpunkt (*secondary Baseline*), der die Möglichkeit zum Behandlungswechsel für den Patienten eröffnet. Es muss nicht notwendigerweise ein Behandlungswechsel erfolgen, aber die Option zum Wechsel muss zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehen. Eine Krankheitsprogression, bei der die bisherige Behandlung abgebrochen wird und die Möglichkeit eines Behandlungswechsels erörtert wird, ist das klassische Beispiel für eine derartige *secondary Baseline*.
- B. Zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels müssen alle Einflussfaktoren (auf das Gesamtüberleben sowie auf die Tatsache, ob eine weitere Behandlung durchgeführt wurde) bekannt sein.

Das *Two-stage* Modell vergleicht zum Zeitpunkt der *secondary Baseline* die verbleibende Überlebenszeit (*Post-Progression Survival* = Überlebenszeit nach Progression) der Patienten, die einen Behandlungswechsel vornahmen mit der verbleibenden Überlebenszeit derjenigen Patienten, die keinen Behandlungswechsel vornahmen. Dieser Vergleich wird für relevante Einflussvariablen adjustiert und aus den beiden Überlebenszeitkurven nach Progression ein Korrekturfaktor berechnet. Mittels dieses Korrekturfaktors wird die Überlebenszeit nach Progression der Patienten mit Behandlungswechsel gekürzt. Für diese Patienten wird dann die gekürzte Überlebenszeit in der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit verwendet, während alle anderen Patienten (sowohl Patienten im HD-Dex-Arm, die keinen Behandlungswechsel hatten, als auch Patienten im Pom+LD-Dex-Arm) mit den tatsächlich beobachteten Überlebenszeiten in die Analyse eingehen. Abschließend werden klassische Methoden zur Überlebenszeitanalyse berechnet (Kaplan-Meier und Cox-Regression).

Das RPSFT-Modell unterscheidet sich deutlich im Vorgehen und in den Annahmen und wurde deshalb als Sensitivitätsanalyse herangezogen, um zu prüfen, ob dies zu konsistenten Ergebnissen führt, oder ob die Ergebnisse stark abhängig von der Verfahrenswahl und den damit einhergehenden Annahmen sind. Grundlegende Annahmen des RPSFT-Modells sind:

- I. Der Behandlungseffekt ist konstant. Dies bedeutet, dass der Vorteil, den eine Behandlung für den Patienten generiert, unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Gabe ist. Konkret bedeutet dies, dass eine Behandlung, die die verbleibende Überlebenszeit gegenüber einer Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung verdoppelt, die verbleibende Überlebenszeit nach einer Progression gegenüber derselben Vergleichstherapie ebenso verdoppeln würde, wenn der Patient erst dann mit dieser Behandlungsalternative beginnen würde.
- II. Etwaige Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens nach Progression zwischen Patienten, die einen Behandlungswechsel durchgeführt haben und Patienten ohne Behandlungswechsel sind ausschließlich auf den Behandlungswechsel zurückzuführen.

Eine detaillierte Betrachtung der Annahmen des *Two-stage* und RPSFT-Modells sowie eine Diskussion darüber, inwiefern diese im Rahmen von Studie MM-003 erfüllt sind, findet sich auf den Seiten 81 und 83.

Folgende weitere Verfahren zur Adjustierung für den Behandlungswechsel werden in der Literatur diskutiert (Latimer und Abrams, 2014). Diese wurden nicht ausgewählt, da die Annahmen für die vorliegende Situation in Studie MM-003 nicht in vollem Umfang zutreffend sind oder kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn erwartet wurde.

Grundlegende Annahmen des *Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)*-Modells sind:

- Alle Einflussfaktoren (auf das Gesamtüberleben sowie auf die Tatsache, ob eine weitere Behandlung durchgeführt wird) werden während der gesamten Beobachtungszeit erhoben. Dies bedeutet, dass relevante Einflussfaktoren auch nach der Progression noch bekannt sein müssen.
- Es existiert kein einzelner Einflussfaktor, der eindeutig bestimmt, ob eine weitere Behandlung durchgeführt wird oder nicht.
- Nur für vergleichsweise große Patientenzahlen anwendbar.

Die erste Bedingung ist für die Studie MM-003 nicht erfüllt, da nur noch wenige Variablen nach der Progression dokumentiert werden mussten. Da auch die Patientenzahl für diese Methode nicht als groß genug erachtet worden ist, wurde diese Methode nicht angewandt.

Grundlegende Annahmen des Iterative Parameter Estimation (IPE)-Modells sind:

- Der Behandlungseffekt ist konstant (siehe RPSFT).
- Etwaige Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens nach Progression zwischen Patienten, die einen Behandlungswechsel durchgeführt haben und Patienten ohne Behandlungswechsel sind ausschließlich auf den Behandlungswechsel zurückzuführen.

Diese Methodik ähnelt in Bereichen dem RPSFT-Modell und wurde nicht noch zusätzlich durchgeführt.

Grundlegende Annahmen des Structural Nested Models (SNM) sind:

- Alle Einflussfaktoren (bzgl. des Gesamtüberlebens und ob eine weitere Behandlung durchgeführt wird) sind während der gesamten Beobachtungszeit erhoben. Dies bedeutet dass relevante Einflussfaktoren auch nach der Progression noch bekannt sein müssen.
- Zeitpunkt, ab dem die Patienten einen Behandlungswechsel vornehmen können muss bekannt sein.
- Nur für vergleichsweise große Patientenzahlen anwendbar.

Diese Methode wurde nicht verwendet, da die erste Bedingung nicht erfüllt ist und auch die Patientenzahl für diese Methode nicht als groß genug erachtet wurde.

Zusammenfassend wurde das *Two-stage* Modell von Latimer (Latimer et al., 2013) und das *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modell (Robins und Tsiatis, 1991) ausgewählt, um den tatsächlichen Behandlungsvorteil zu schätzen und für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren.

### **Datenlage:**

In Tabelle 4-19 ist der Anteil der Patienten mit Behandlungswechsel und die mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel dargestellt.

Tabelle 4-19: Zeitpunkt und Art des Behandlungswechsels für den jeweiligen Datenschnitt

Studie MM-003	Anzahl Patienten im HD-Dex-Arm	Patienten mit Behandlungswechselln (%)	Behandlungswechsel zu:	Anzahl Patienten (%)	Mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel (Monate)
Sep 2012	153	45 (29,4)	Pom-Mono	42 (27,5)	2,74
			Pom+LD-Dex	3 (2,0)	1,51
Mär 2013	153	81 (52,9)	Pom-Mono	65 (42,5)	2,99
			Pom+LD-Dex	16 (10,5)	4,73
Sep 2013	153	85 (55,6)	Pom-Mono	68 (44,4)	3,14
			Pom+LD-Dex	17 (11,1)	5,09

\* p-Wert basierend auf einem nicht stratifiziertem *Log-Rank*-Test;

Quelle: (Cooper und Saunders, 2015)

Erst nach der IDMC-Empfehlung hatten die Patienten auch die Möglichkeit zum Wechsel innerhalb der Studie in den Pom+LD-Dex-Arm, so dass die Patienten erst in den späteren Datenschnitten (1. März 2013 und 1. September 2013) auf diese Behandlung wechseln konnten. Bis zum Zeitpunkt der Umsetzung der notwendigen Studienamendments war allerdings bereits ein großer Teil der HD-Dex-Patienten, für die ein Wechsel infrage kam, in die Begleitstudie MM-003/C gewechselt und erhielt dort Pomalidomid als Monotherapie. Für den Datenschnitt zum 1. September 2012 wechselten alle Patienten in diese Begleitstudie. Allerdings erhielten drei dieser Patienten Dexamethason als Begleittherapie, so dass diese Patienten für die Analyse als Wechsler zu Pom+LD-Dex ausgewertet werden.

### **Two-stage Modell:**

Das *Two-stage* Modell vergleicht die Überlebenszeit beginnend mit der Progression (*secondary Baseline*) für Patienten, die einen Behandlungswechsel hatten, mit Patienten, die keinen Behandlungswechsel hatten. Aus den Unterschieden der Restüberlebenszeiten beider Patientengruppen wird ein Korrekturfaktor berechnet und die Überlebenszeit nach Progression für die Patienten mit Behandlungswechsel entsprechend verkürzt. Details dieses Verfahrens finden sich in (Latimer et al., 2013) und im Analysebericht zu dessen Anwendung auf Studie MM-003 (Cooper und Saunders, 2015).

Die Annahme einer *secondary Baseline* (siehe Annahme A auf S. 78) ist in Studie MM-003 erfüllt. Patienten konnten nach einer Progression einen Behandlungswechsel vornehmen. Patienten konnten nach der IDMC-Empfehlung auch bereits vor einer Progression die Behandlung wechseln (Abschnitt 4.3.1.2.1), so dass für diese keine *secondary Baseline* vorliegt. Dies ist allerdings selbst für den aktuellsten Datenschnitt vom 1. September 2013 nur für sechs Patienten relevant. Nur für diese wurde ohne eine vorherige Progression ein Behandlungswechsel durchgeführt und es lagen nach dem Behandlungswechsel noch weitere Daten für das Gesamtüberleben vor. Diese sechs Patienten wurden in der Analyse behandelt, also ob sie keinen Behandlungswechsel vorgenommen hätten; das heißt die Überlebenszeit wurde für diese Patienten nicht nach unten korrigiert (verkürzt).

Dies bedeutet eine potenziell verbleibende, marginale Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms, da diese Patienten im HD-Dex-Arm von einer Pomalidomid-Therapie profitieren.

Bzgl. der Annahme B (S. 78) wurden Kovariablen, welche die Restüberlebenszeit bzw. die Wahl ob eine Folgebehandlung durchgeführt wird, beeinflussen könnten, ebenfalls in das Modell aufgenommen. Es ist methodisch nicht möglich die Korrektheit dieser Annahme [alle relevanten Einflussfaktoren erhoben und im Modell adjustiert] zu beweisen. Aber es wurden in der Studie alle bekannten und in der Indikation relevanten Einflussfaktoren erhoben.

Zwei unterschiedliche Modelle mit einer Adjustierung für Kovariablen wurden gerechnet. Einmal wurden die Stratifizierungsvariablen der Studie MM-003 (Alter [ $\leq 75$  vs.  $>75$  Jahre], Krankheitspopulation und Anzahl Vortherapien [2 vs.  $>2$ ]) als Kovariablen verwendet. Diese wurden bereits zur Studienplanung als relevante Variablen identifiziert und prä-spezifiziert.

Als Sensitivitätsanalyse erfolgte zusätzlich ein medizinischer Review zur Identifikation weiterer relevanter Einflussvariablen. Dieser Review prüfte Variablen, die zum Zeitpunkt der Progression unterschiedlich zwischen den Patienten mit Behandlungswechsel und den Patienten ohne Behandlungswechsel waren. Dann wurden die Variablen, für die ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben vermutet wurde, in das Modell aufgenommen. Eine Übersicht aller vorliegenden Variablen zum Zeitpunkt der Progression findet sich im Analysebericht des *Two-stage* Verfahrens (Cooper und Saunders, 2015).

Der medizinische Review der in der Studie vorliegenden Variablen ergab, dass folgende Kovariablen verwendet werden sollten:

- Klinischer Vorteil (Patienten mit mind. einmal einer gemessenen *Stable Disease* vs. Patienten mit sofortigem Progress; *Clinical Benefit*)
- ECOG (0-1 vs. 2-4, letztes Assessment vor oder zur Progression)
- Zeit bis zur Progression (von *Baseline*)
- Alter ( $\leq 65$  vs.  $>65$  Jahre an *Baseline*)

Hierbei ist anzumerken, dass der Trennpunkt zur Alterskategorisierung bei 65 Jahren lag, während er bei der Stratifizierungsvariable bei 75 Jahren lag. Es wurde entschieden hier den Trennpunkt bei 65 Jahren zu legen, da von den HD-Dex-Patienten, die für einen Behandlungswechsel infrage kamen, vergleichsweise wenige Patienten älter als 75 Jahre waren und dadurch die Aussagekraft einer Analyse mit Trennpunkt bei 65 Jahren höher einzuschätzen ist.

Weiterhin ist anzumerken, dass die Patienten zu Pom+LD-Dex wechseln konnten oder zu einer Pomalidomid-Monotherapie in die Begleitstudie MM-003/C. Um zu untersuchen, ob dies unterschiedliche Effekte bzgl. der Überlebenszeitverlängerung hatte, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die getrennte Korrekturfaktoren für die beiden Folgebehandlungen errechneten.

Insgesamt ist das *Two-stage* Modell in diesem Setting eine sinnvolle Analyseverfahren, um für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren.

### ***Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT-) Modell***

Beim RPSFT-Modell nach Robins und Tsiatis wird der Behandlungseffekt berechnet, indem davon ausgegangen wird, dass dieser konstant und unabhängig davon ist, ob die experimentelle Behandlung bereits zur Randomisierung oder erst nach der Progression begonnen wird (Robins und Tsiatis, 1991).

Die Annahme eines konstanten Behandlungseffekts (siehe Annahme I, S. 79) ist in diesem Setting nicht notwendigerweise gegeben. Erstens ist es möglich, dass der Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex in einer späteren Linie (nach einer Progression) geringer ist und zweitens konnten die Patienten zu zwei unterschiedlichen Pomalidomid-Behandlungen wechseln; in den experimentellen Arm der MM-003 (Pom+LD-Dex) bzw. in eine Begleitstudie (MM-003/C) mit einer Pomalidomid-Monotherapie. Es gibt keine Möglichkeit diesbezüglich beim RPSFT-Modell zu adjustieren. Es wird also implizit davon ausgegangen, dass der Behandlungseffekt dieser beiden Folgetherapien (Pom+LD-Dex sowie Pomalidomid-Monotherapie) gleich groß ist. Eine Sensitivitätsanalyse des *Two-stage* Modells findet allerdings keine Hinweise, dass diese Annahme verletzt ist. Die zweite Annahme des RPSFTM dass die Patienten, für die ein Behandlungswechsel durchgeführt wird, sich zum Zeitpunkt der Progression nicht von denjenigen Patienten unterscheiden, für die kein Behandlungswechsel durchgeführt wird, ist ebenfalls nicht notwendigerweise erfüllt.

Aus diesen Gründen wird das *Two-stage* Modell nach Latimer für Studie MM-003 in dieser Situation als das passendere Modell angesehen. Trotzdem soll auch das RPSFT-Modell hier der Vollständigkeit halber als Sensitivitätsanalyse dargestellt werden.

### ***Ergebnisse***

Die Ergebnisse der beiden Analysen sind in Tabelle 4-20 zusammengefasst.

Tabelle 4-20: Gesamtüberleben aus RCT adjustiert für den Behandlungswechsel

Studie: MM-003	Daten- schnitt	Arm	Anzahl analysier- ter Stu- dienteil- nehmer ITT	Anzahl (%) ge- storbener Studien- teilnehmer	Gesamt- überleben (Monate, median)	Über- lebens- vorteil von Pom+LD- Dex (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert*
<b>Original ITT-Analyse (zur Referenz)</b>							
<b>Sep 2012</b>	Pom+LD-Dex		302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,53 [0,37; 0,74]; <0,001
	HD-Dex		153	58 (37,9)	7,8		
<b>Sep 2013</b>	Pom+LD-Dex		302	176 (58,3)	13,1	5,0	0,72 [0,56; 0,92]; 0,009
	HD-Dex		153	101 (66,0)	8,1		
<b>Two-stage Modell</b>							
<u>Gemeinsamer</u> Korrektur-faktor für HD-Dex- Patienten mit Behandlungs- wechsel (Pom+LD-Dex vs. Pom-Mono)	<b>Sep 2012</b>	Pom+ LD-Dex	302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,42 [0,29; 0,59]; <0,0001
		HD-Dex	153	58 (37,9)	4,5		
	<b>Sep 2013</b>	Pom+ LD-Dex	302	176 (58,3)	13,1	8,3	0,42 [0,33; 0,54] <0,0001
		HD-Dex	153	101 (66,0)	4,8		
<u>Getrennter</u> Korrekturfaktor für HD-Dex- Patienten mit Behandlungs- wechsel (Pom+LD-Dex vs. Pom-Mono)	<b>Sep 2012</b>	Pom+ LD-Dex	302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,41 [0,29; 0,59] <0,0001
		HD-Dex	153	58 (37,9)	4,9		
	<b>Sep 2013</b>	Pom+ LD-Dex	302	176 (58,3)	13,1	8,4	0,42 [0,33; 0,54] <0,0001
		HD-Dex	153	101 (66,0)	4,7		
<u>Gemeinsamer</u> Korrekturfaktor für HD-Dex- Patienten mit Behandlungs- wechsel inkl. Kovariablen- adjustierung I <sup>^</sup>	<b>Sep 2012</b>	Pom+ LD-Dex	302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,42 [0,29; 0,59] <0,0001
		HD-Dex	153	58 (37,9)	4,4		
	<b>Sep 2013</b>	Pom+ LD-Dex	302	176 (58,3)	13,1	8,3	0,43 [0,33; 0,55] <0,0001
		HD-Dex	153	101 (66,0)	4,8		

Studie: MM-003	Daten- schnitt	Arm	Anzahl analysier- ter Stu- dienteil- nehmer ITT	Anzahl (%) ge- storbener Studien- teilnehmer	Gesamt- überleben (Monate, median)	Über- lebens- vorteil von Pom+LD- Dex (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert*
Methodik:  <u>Gemeinsamer</u> Korrekturfaktor für HD-Dex- Patienten mit Behandlungs- wechsel inkl. Kovariablen- adjustierung II°	Sep 2012	Pom+ LD-Dex	302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,43 [0,31; 0,62] <0,0001
		HD-Dex	153	58 (37,9)	5,3		
	Sep 2013	Pom+ LD-Dex	302	176 (58,3)	13,1	8,2	0,45 [0,35; 0,58] <0,0001
		HD-Dex	153	101 (66,0)	4,9		
<b>RPSFT-Modell</b>							
Sep 2012	Pom+ LD-Dex		302	76 (25,2)	n. e.	n. b.	0,48 [0,33; 0,69]
	HD-Dex		153	58 (37,9)	6,2		
Sep 2013	Pom+ LD-Dex		302	176 (58,3)	13,1	6,4	0,56 [0,43; 0,72]
	HD-Dex		153	101 (66,0)	6,7		

n. e.: Nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

\* p-Wert basierend auf einem nicht stratifiziertem Log-Rank-Test

^ adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen Alter (≤75 vs. >75 Jahre), Krankheitspopulation, Anzahl Vortherapien (2 vs. >2)

° adjustiert nach klinischer Vorteil (ja, nein), ECOG (0-1, 2-4), Zeit bis zur Progression, Alter (≤65 vs. >65 Jahre)

Quelle: (Cooper und Saunders, 2015) (Celgene Europe Limited, 2015f)

Die unterschiedlichen Analysen bestätigen die Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms. Während das mediane Überleben in der ITT-Analyse bei ca. 8 Monaten im HD-Dex-Arm lag, zeigen die adjustierten Analysen, dass das tatsächliche mediane Überleben im HD-Dex vermutlich eher im Bereich von ca. 5-6 Monaten liegt. Für den Datenschnitt 1. September 2013 liegt der Überlebensvorteil von Pom+LD-Dex nach Berechnungen des *Two-stage* Modells bei mehr als 8 Monaten (8,2-8,4) und bei 6,4 Monaten nach Berechnungen des RPSFT-Modells. Dies liegt deutlich über dem 5-monatigen Behandlungsvorteil der verzerrten und unadjustierten OS-Analyse (Tabelle 4-18).

Die deutlichen Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Pom+LD-Dex und HD-Dex nach Adjustierung für den Behandlungswechsel gelten für die *Two-stage* Analysen unabhängig davon, ob ein gemeinsamer Korrekturfaktor für die nachfolgende Behandlung geschätzt, oder aber ob getrennt nach Art der Folgetherapie ein separater Korrekturfaktor ermittelt wurde. Dies spricht dafür, dass die Patienten im HD-Dex-Arm sowohl von der anschließenden Pom+LD-Dex Therapie als auch von der anschließenden Pomalidomid-Monotherapie profitierten.

Die Ergebnisse der adjustierten Analysen bestätigen somit, dass nicht nur das Ausmaß des Verzerrungspotenzials zwischen den Patientengruppen mit den beiden o. g. Folgebehandlungen vergleichbar, sondern auch dessen Richtung identisch ist. Die errechneten Korrekturfaktoren für diese beiden Fälle sind in Tabelle 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-21: Korrekturfaktoren für das *Two-stage* Modell

Studie: MM-003	Korrekturfaktoren [95 %-KI]		
	Gemeinsamer Korrekturfaktor	Getrennte Korrekturfaktoren	
		Pom+LD-Dex	Pom-Mono
Sep 2012	0,296 [0,170-0,513]	k. A.*	k. A.*
Sep 2013	0,197 [0,119-0,325]	0,132 [0,047; 0,370]	0,206 [0,124; 0,343]

k. A.: keine Angabe, getrennte Berechnung nicht aussagekräftig, da nur drei Patienten bis zu diesem Zeitpunkt in den Pom+LD-Dex-Arm wechselten

Quelle: (Cooper und Saunders, 2015)

Es findet sich also kein Hinweis darauf, dass ein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Folgetherapien besteht. Bei getrennter Berechnung sind die Korrekturfaktoren für die beiden Folgetherapien nicht signifikant unterschiedlich und immer signifikant kleiner als 1. Dies bedeutet, die Patienten profitieren von dem Behandlungswechsel zu einer Pomalidomid-basierten Therapie, sowohl zum Wechsel zu Pom+LD-Dex als auch zum Wechsel zu einer Pomalidomid-Monotherapie.

Auch die beiden nach unterschiedlichen Kovariablen adjustierten Modelle bestätigen dieses Ergebnis. Der Vorteil des Pom+LD-Dex-Arms verringert sich etwas, da ein Teil des längeren Überlebens der Patienten mit Behandlungswechsel durch diese Kovariablen erklärt werden kann. Dies bedeutet, dass das Kollektiv der Patienten mit Behandlungswechsel etwas gesünder war als das Kollektiv der Patienten, für die kein Behandlungswechsel durchgeführt wurde.

Diese Analysen adjustieren für diesen genannten Unterschied, indem relevante Kovariablen in das Modell aufgenommen wurden (siehe oben bzgl. der Auswahl der Kovariablen). Das mediane Gesamtüberleben im HD-Dex-Arm liegt immer noch im Bereich von 4,4-5,3 Monaten (HR: zwischen 0,42 und 0,45; je nach Datenschnitt und verwendeten Kovariablen).

Das RPSFT-Modell, das als Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde und auf anderen Annahmen basiert, zeigte ebenfalls einen deutlich größeren Behandlungsvorteil als in der unadjustierten ITT-Analyse. Das mediane Überleben im HD-Dex-Arm wurde mit 6,2 bzw. 6,7 Monaten für die beiden Datenschnitte geschätzt. Damit ist der Behandlungsvorteil (HR: 0,48 (7. September 2012), bzw. 0,56 (1. September 2013)) nicht ganz so groß wie bei der Berechnung des *Two-stage* Modells. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Annahme I des RPSFT-Modells nicht notwendigerweise erfüllt ist (siehe S. 83).

In Abbildung 4-4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt. Hierbei sind die Ergebnisse des Pom+LD-Dex-Arms und des unadjustierten HD-Dex-Arms wiedergegeben. Zusätzlich sind noch die Ergebnisse für den HD-Dex-Arm nach Adjustierung gemäß dem *Two-stage* Modell (kombinierter Korrekturfaktor und ohne Kovariablen) dargestellt. Dies verdeutlicht grafisch die Überschätzung des Überlebens im HD-Dex-Arm durch den Behandlungswechsel und somit die Unterschätzung des Behandlungsvorteils von Pom+LD-Dex gemäß Original ITT-Analyse.

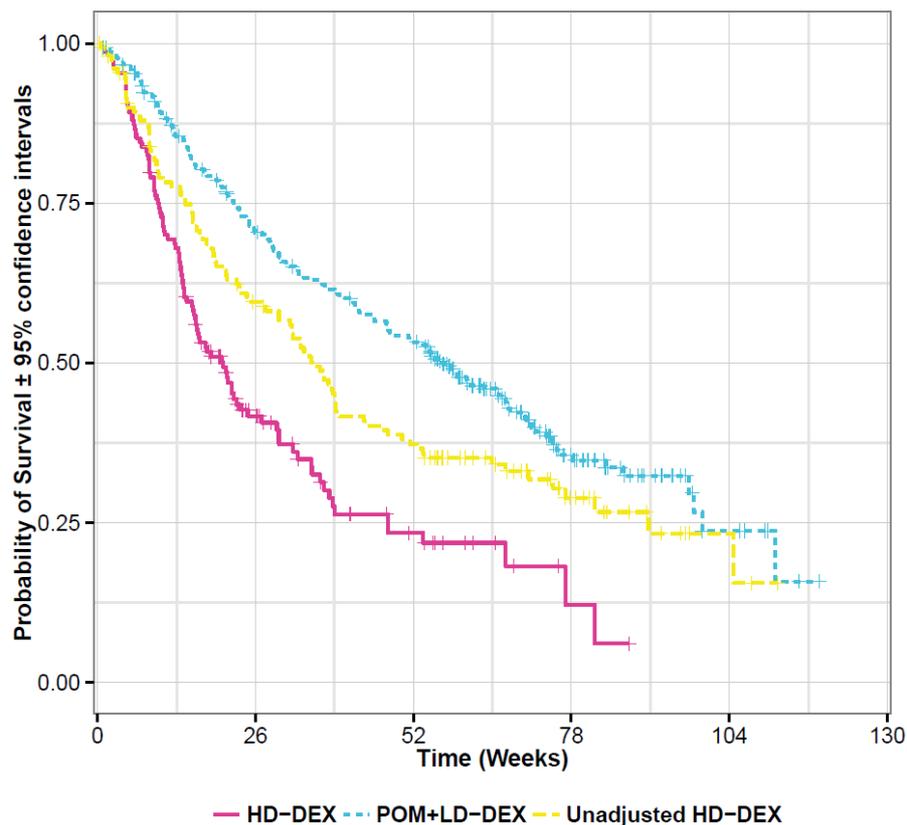


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (1. September 2013), inkl. des HD-Dex-Arms, der für den Effekt des Behandlungswechsels adjustiert wurde (*Two-stage* Modell mit kombiniertem Korrekturfaktor ohne Kovariablen)

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm deutlich bzgl. des Gesamtüberlebens profitieren. Die Ergebnisse der ITT-Analyse sind verzerrt, da einige Patienten im HD-Dex-Arm auf eine Pomalidomid-Therapie wechselten. Statistische Modelle, die um den Effekt des Behandlungswechsels korrigieren, legen nahe, dass die in der ITT-Analyse beobachteten medianen Überlebenszeiten von 13,1 und 8,1 Monaten eher bei 13,1 vs. ca. 5-6 Monaten liegen, was einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um ca. 7-8 Monaten bei einer Risikoverringerung von ca. 58 % (HR: 0,42; vs. 5,0 Monate und HR: 0,72 [0,56-0,92] in der unadjustierten ITT-Population) entspricht.

Die hier gezeigte Verlängerung des Gesamtüberlebens ist auch vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (schwer vorbehandelte, oft therapierefraktäre Patienten) äußerst bemerkenswert.

## Patientengruppe B

Für die **Patientengruppe B**, also solche Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzen-dimension Mortalität folgender Zusatznutzen feststellen:

Patienten mit Multiplem Myelom hatten vor 1962, als noch keine wirksame Myelomtherapie zur Verfügung stand und Patienten somit nur mit supportiven Maßnahmen versorgt werden konnten, ein medianes Gesamtüberleben von 6 Monaten ab Erstdiagnose (Dietzfelbinger und Straka, 2012). Die Kombination aus Pomalidomid+LD-Dex erzielt nach median fünf Vortherapien ein medianes Gesamtüberleben von 13,1 Monaten.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass HD-Dex als zielgerichtete, etablierte Therapie in seiner Wirksamkeit bezüglich des Gesamtüberlebens einer nicht-aktiven, rein supportiven BSC überlegen ist. Da Pomalidomid+LD-Dex einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gegenüber HD-Dex zeigt, muss der Überlebensvorteil von Pom+LD-Dex vs. BSC noch deutlich größer sein.

Somit ist zusammenfassend auch für die **Patientengruppe B** von einem deutlich erhöhten Gesamtüberleben durch Pom+LD-Dex auszugehen, der Überlebensvorteil muss noch ausgeprägter sein als im Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex. Zudem ist anzumerken, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist für den deutschen Versorgungskontext offensichtlich relevant. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

**4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**

Morbiditätsendpunkte sind das Progressionsfreie Überleben (PFS), die Zeit bis zur Progression (TTP), das Ansprechen nach IMWG bzw. EBMT, das klinische Ansprechen gemäß ECOG PS, bzw. gemäß der Knochenschmerzen und die Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20.

**4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p><u>PFS</u>: Zeitspanne von Randomisierung bis zum ersten Auftreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Progression wurde sowohl durch die Prüfarzte als auch durch das IRAC (<i>Independent Response Adjudication Committee</i>, in letzterem Fall jedoch nur für den primären Datenschnitt zum 7. September 2012) nach den IMWG-Kriterien (<i>Durie et al., 2006</i>) bestimmt. Primär werden die Ergebnisse der EMA-Zensurierung dargestellt (Abschnitt 4.2.5.4). Die Ergebnisse unter Benutzung der FDA-Zensurierung werden als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p> <p>Anmerkung: die Kriterien für eine Progression als Analyseparameter in klinischen Studien nach IMWG und EBMT unterscheiden sich nicht, so dass PFS nur gemäß IMWG-Kriterien dargestellt wird.</p> <p>IMWG-Kriterien für Progression: Mind. eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 25</math> % Anstieg der Serum-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl) und/oder</li> <li>- <math>\geq 25</math> % Anstieg der Urin-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h) und/oder</li> <li>- Nur bei Patienten ohne messbares M-Protein in Serum und Urin: Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Werten (absoluter Anstieg <math>&gt; 10</math> mg/dl)</li> <li>- Absoluter Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark <math>\geq 10</math> %</li> <li>- Entstehung neuer oder eindeutige Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome</li> <li>- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum Kalzium-Spiegel <math>&gt; 11,5</math> mg/dl oder <math>2,65</math> mmol/l), die nicht anderen Gründen zugeschrieben werden kann</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Datenschnitt 7. September 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Datenschnitt zum 7. September 2012 wurden die Progressionen durch ein verblindetes Komitee (IRAC) auf Basis der IMWG-Kriterien identifiziert, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt *PFS* in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesen Gründen für *PFS* zu diesem Datenschnitt für die IRAC-Bewertung als niedrig eingestuft und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Da die Prüfarzte unverblindet waren, kann ein hohes Verzerrungspotenzial bei der Prüfarzt-Bewertung nicht ausgeschlossen werden.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt zum primär dargestellten Datenstand 7. September 2012 für die IRAC-Bewertung nicht zu einer Verzerrung, da die HD-Dex-Patienten erst nach einer Progression in die Begleitstudie MM-003/C wechseln und dort eine Pomalidomid-Monotherapie erhalten konnten.

Für die späteren Datenschnitte zum 1. März 2013 und zum 1. September 2013 führt dies jedoch zu einer Verzerrung, da ein Behandlungswechsel auch ohne vorherige Progression erfolgen konnte. Die für die primäre Analyse verwendete Zensierungsmethode („EMA-Zensierung“, siehe Abschnitt 4.2.5.4) analysiert diese Fälle mit der vollen Zeit bis zur Progression, unabhängig davon, ob zuvor ein Behandlungswechsel stattgefunden hat oder nicht.

Die alternative Zensierungsmethode „FDA-Zensierung“ zensiert diese Patienten für den Endpunkt *PFS* zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels. Die EMA-Zensierung ist somit die konservativere Analysemethode und zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms verzerrt, da einige Patienten im HD-Dex-Arm bereits von einer Pomalidomid-Therapie profitieren (Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Ergebnisse unter Benutzung der FDA-Zensierung werden als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Final ist anzumerken, dass nach dem Ende des Hauptteils der Studie und der Empfehlung des IDMC (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Bewertung des verblindeten Komitees (IRAC) zur unabhängigen Identifikation der Progressionen beendet wurde, so dass für die Datenschnitte 1. März 2013 und 1. September 2013 auch eine Verzerrung durch die unverblindete Bewertung nicht ausgeschlossen werden kann.

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

### Patientengruppe A

Tabelle 4-24: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ITT	Anzahl Ereignisse (Progression oder Tod) (%)	PFS (Wochen, median)	PFS Vorteil von Pom+LD-Dex (Wochen)	HR [95 %-KI]; p-Wert*
<b>IRAC-Bewertung</b>						
Sep 2012	Pom+LD-Dex	302	164 ( 54,3)	15,7	7,7	0,45 [0,35; 0,59]; <0,001
	HD-Dex	153	103 ( 67,3)	8,0		
<b>Prüfarzt-Bewertung</b>						
Sep 2012	Pom+LD-Dex	302	161 ( 53,3)	16,9	8,8	0,41 [0,32; 0,53]; <0,001
	HD-Dex	153	112 ( 73,2)	8,1		
Mär 2013	Pom+LD-Dex	302	233 (77,2)	17,3	8,9	0,49 [0,39; 0,61]; <0,001
	HD-Dex	153	133 (86,9)	8,4		
Sep 2013	Pom+LD-Dex	302	253 (83,3)	17,3	8,9	0,50 [0,41; 0,62]; <0,001
	HD-Dex	153	138 (90,2)	8,4		

\* p-Wert basierend auf stratifiziertem *Log-Rank*-Test, stratifiziert nach Alter, Krankheitspopulation und Anzahl Myelom-Vortherapien gemäß der Randomisierung

HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013b, Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

Bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte sich für alle Analysen eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie Pom+LD-Dex.

Das Progressionsfreie Überleben der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war gegenüber jenen der Kontrollgruppe für die primäre Analyse zum 7. September 2012 (IRAC-Bewertung) um 7,7 Wochen (15,7 vs. 8,0 Wochen) verlängert. Die hiermit assoziierte relative Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,001$ ) und war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse auf Basis der Prüfarzt-Bewertung sind vergleichbar und bestätigten diesen Vorteil für alle Datenschnitte. Für den aktuellsten Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung lag die relative Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod bei 50 % (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62];  $p < 0,001$ ) und das mediane PFS lag bei 17,3 vs. 8,4 Wochen.

Eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um vielfach vortherafierte, mehrfach refraktäre Patienten) besonders bemerkenswert.

Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der FDA-Zensierung (siehe Abschnitt zum Verzerrungspotenzial) führte zu vergleichbaren Ergebnissen. Für den aktuellsten Datenschnitt lag eine relative Risikoreduktion von 50 % (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,40; 0,62];  $p < 0,001$ ) vor und die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei 18,1 vs. 8,4 Wochen.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt PFS analysierte die Zeit bis zum Therapieversagen (*Time to Treatment Failure*, TTF). Hier wurde die Zeitspanne bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse analysiert:

- Tod
- Progression gemäß den IMWG-Kriterien, bestimmt durch das IRAC (solange vorhanden) oder den behandelnden Arzt
- Studienabbruch
- Beginn einer neuen Myelomtherapie

Auch diese Sensitivitätsanalyse unterstützt den Behandlungsvorteil auch noch zum aktuellsten Datenschnitt (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,40; 0,61];  $p < 0,001$ ).

Insgesamt bestätigen die Sensitivitätsanalysen die Robustheit des beobachteten Vorteils von Pom+LD-Dex gegenüber HD-Dex bzgl. des Progressionsfreien Überlebens. Dieser liegt für den neuesten Datenschnitt bei einem Gewinn von 8,9 Wochen für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm und das PFS in diesem Arm ist damit mehr als doppelt so lang wie im HD-Dex-Arm (17,3 vs. 8,4 Wochen).

## Patientengruppe B

Für die Patientengruppe B, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben folgender Zusatznutzen feststellen: Da Pom+LD-Dex vs. HD-Dex einen signifikanten Vorteil bezüglich des PFS zeigt, BSC aber keine aktive, zielgerichtet wirksame Komponente enthält, muss die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens im Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC noch größer ausfallen. BSC hat als Therapieziel nicht das Erreichen einer Remission und kann somit gar kein progressionsfreies Intervall induzieren.

## Einfluss einer Progression auf Lebensqualität und ausgewählte UE

Um den Einfluss einer Progression auf die Lebensqualität zu analysieren, wurden folgende explorative Analysen durchgeführt. Für alle Skalen wurde ein multivariates *Mixed Model* verwendet. Für dieses wurden nur Werte bis einschließlich Zyklus 8 eingeschlossen, da nur bis Zyklus 8 noch mehr als 10 Patienten jedem Arm der PRO-Population<sup>16</sup> angehörten, und somit zum jeweiligen Messzeitpunkt noch keine Progression erlitten hatten. Die abhängige Variable war die absolute Veränderung der Lebensqualität der jeweiligen Skala zur *Baseline*. Als Einflussvariablen gingen der Behandlungsarm, Zeit (Zyklus), Wert zur *Baseline* und eine Interaktion für die Behandlungsgruppe\*Zyklus in das Modell ein. Der *Intercept* und die Zeit (Zyklus) wurden als zufällige Variablen modelliert um die patientenindividuellen Unterschiede bzgl. *Intercept* und Steigung zu berücksichtigen. Zusätzlich wurde das Auftreten einer Progression als zeitabhängige Variable in dem Modell untersucht, ebenso wie ein mindestens partielles Ansprechen.

In der folgenden Tabelle 4-25 werden die Skalen dargestellt, für die sich ein signifikanter Einfluss der Progression gezeigt hat. Für die Skalen wird durch einen Pfeil (↑, bzw. ↓) angezeigt, welche Veränderung der Skalenwerte jeweils eine Verbesserung bedeutet. Für die Lebensqualitätsskalen (mit ↑ markiert) bedeutet ein höherer Score eine bessere Funktionalität/bessere Lebensqualität, und somit hat die Progression bei einem negativen Koeffizienten eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten.

Umgekehrt bedeutet für die Morbiditätsskalen (mit ↓ markiert), ein niedriger Score eine niedrigere Symptomlast und somit hat die Progression bei einem positiven Koeffizienten eine negative Auswirkung auf die Symptomatik und somit Morbidität des Patienten.

---

<sup>16</sup> Alle Patienten der ITT-Population, die die Studienmedikation bekamen und mindestens einen erfassten Wert für einen der Patientenfragebögen haben.

Tabelle 4-25: Progression als signifikante Determinante reduzierter Lebensqualität bzw. erhöhter Symptomlast (Morbidität)

<b>Einfluss der Progression auf</b>	<b>Koeffizient [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>auf die <u>Lebensqualität</u></b>		
EORTC QLQ-C30		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität ↑	-6,523 [-9,169; -3,877]	<0,0001
Physische Funktion ↑	-6,152 [-8,608; -3,697]	<0,0001
Rollenfunktion ↑	-7,328 [-10,863; -3,793]	<0,0001
Emotionale Funktion ↑	-2,605 [-5,106; -0,104]	0,0412
Soziale Funktion ↑	-4,323 [-7,670; -0,975]	0,0114
EORTC QLQ-MY20		
Zukunftsperspektiven ↑	-5,800 [-8,654; -2,945]	<0,0001
EQ-5D↑		
<i>Utility Index Score</i> ↑	-0,055 [-0,084; -0,025]	0,0003
<b>auf die <u>Morbidität (Symptomlast)</u></b>		
EORTC QLQ-C30		
Fatigue ↓	4,209 [1,140; 7,278]	0,0072
Schmerz ↓	6,424 [3,035; 9,814]	0,0002
Dyspnoe ↓	3,993 [0,325; 7,662]	0,0329
Appetitlosigkeit ↓	5,485 [2,018; 8,951]	0,0020
EORTC QLQ-MY20		
Krankheitssymptome ↓	3,307 [1,120; 5,494]	0,0031

Datenstand: 1. März 2013

↑Ein höherer Score indiziert eine bessere Funktionalität/bessere Lebensqualität, das bedeutet, dass die Progression bei einem negativen Koeffizienten eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität hat.

↓Ein niedrigerer Score indiziert eine geringere Symptomlast. Das bedeutet, dass die Progression bei einem positiven Koeffizienten eine negative Auswirkung auf die Symptomatik/Morbidität hat

\*p-Wert aus dem *Mixed Model* für den Einfluss der Progression auf die Skala/Symptomatik

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015g)

Eine Progression der Erkrankung geht in dieser Studie also einher mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität bzgl. fünf Skalen des EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion), einer Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektiven) und zusätzlich des *Utility Index Scores* des EQ-5D. Auch auf vier Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und Appetitlosigkeit) und die Skala Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20) hatte die Progression einen signifikant negativen Effekt.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### 4.3.1.3.1.2 Zeit bis zur Progression (TTP) - RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von TTP

Studie	Operationalisierung
MM-003	<i>TTP</i> : Zeitspanne von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG ( <i>Time to Progression</i> ).

*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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie:</b> <b>MM-003</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
<b>Datenschnitt</b>						
7. September 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Datenschnitt zum 7. September 2012 wurden die Progressionen durch ein verblindetes Komitee (IRAC) auf Basis der IMWG-Kriterien identifiziert, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt *TTP* in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesen Gründen für *TTP* nach IRAC-Bewertung für diesen Datenschnitt als niedrig eingestuft und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Da die Prüfarzte unverblindet waren, kann ein hohes Verzerrungspotenzial bei der Prüfarzt-Bewertung nicht ausgeschlossen werden.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt für den primär dargestellten Datenstand vom 7. September 2012 nicht zu einer Verzerrung, da die HD-Dex-Patienten erst nach einer Progression in die Begleitstudie MM-003/C wechseln und dort eine Pomalidomid-Monotherapie erhalten konnten.

Für die späteren Datenschnitte zum 1. März 2013 und zum 1. September 2013 führt dies jedoch zu einer Verzerrung, da ein Behandlungswechsel auch ohne eine vorherige Progression erfolgen konnte.

Alle Patienten wurden mit der vollen Zeit bis zur Progression, unabhängig davon, ob zuvor ein Behandlungswechsel stattgefunden hat, analysiert. Diese Vorgehensweise ist konservativ und zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms verzerrt, da sechs Patienten im HD-Dex-Arm ohne vorherige Progression bereits von einer Pomalidomid-Therapie profitierten und für diese Patienten auch nach dem Behandlungswechsel noch weitere Daten für die progressionsfreie Überlebenszeit vorliegen.

Final ist anzumerken, dass nach dem Ende des Hauptteils der Studie und der Empfehlung des IDMC (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Bewertung des verblindeten Komitees (IRAC) zur unabhängigen Identifikation der Progressionen beendet wurde, so dass für diese Datenschnitte auch eine Verzerrung durch das unverblindete Design vorliegen könnte.

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

### Patientengruppe A

Tabelle 4-28: Ergebnisse für TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ITT	Anzahl Patienten mit Progression (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert*
<b>IRAC-Bewertung (IMWG)</b>				
Sep 2012	Pom+LD-Dex	302	131 ( 43,4)	0,42 [0,31; 0,56]; <0,001
	HD-Dex	153	84 ( 54,9)	
<b>Prüfarzt-Bewertung (IMWG)</b>				
Sep 2012	Pom+LD-Dex	302	131 ( 43,4)	0,39 [0,29; 0,51]; <0,001
	HD-Dex	153	91 ( 59,5)	
Sep 2013	Pom+LD-Dex	302	213 (70,5)	0,49 [0,38; 0,61]; <0,001
	HD-Dex	153	115 (75,2)	

\*p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test

Die mediane Zeit bis zur Progression wird nicht angegeben, da diese durch das konkurrierende Ereignis Tod verzerrt sind. Das angegebene Hazard Ratio ist als *cause-specific Hazard Ratio* für eine Progression zu interpretieren (Putter et al., 2007).

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; TTP: Time to Progression

Quelle:(Jacques und Celgene Corporation, 2013c) (Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

Die relative Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression (IRAC-Bewertung) betrug 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,56]; p<0,001) und war für die primäre Analyse zum 7. September 2012 statistisch signifikant.

Die Ergebnisse auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigten diesen Vorteil für alle Datenschnitte. Für den aktuellsten Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung lag die relative Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression bei 51 % (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61]; p<0,001).

## Patientengruppe B

Für **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Progression folgender Zusatznutzen feststellen: Da Pom+LD-Dex vs. HD-Dex einen signifikanten Vorteil bezüglich der TTP zeigt, BSC aber keine aktive, zielgerichtet wirksame Komponente enthält, muss die Verlängerung der Zeit bis zur Progression im Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC noch größer ausfallen. Das Therapieziel bei BSC ist nicht das Erreichen einer Remission, insofern kann BSC kein progressionsfreies Intervall induzieren.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Zeit bis zur Progression ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Zeit bis zur Progression geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

**4.3.1.3.1.2.3 Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien – RCT**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Ansprechrate gemäß IMWG

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p><i>Ansprechrate gemäß IMWG</i>: Gesamtrate der Patienten mit einem Ansprechen gemäß IMWG. Das Ansprechen wurde sowohl durch die Prüfarzte als auch durch das IRAC (<i>Independent Response Adjudication Committee</i>, nur für primären Datenschnitt zum 7. September 2012) bestimmt. <i>Ansprechrate gemäß IMWG (Durie et al., 2006)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>sCR</b>: CR-Kriterien plus <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normales Verhältnis freier Leichtketten und</li> <li>- Abwesenheit von klonalen Plasmazellen im Knochenmark, nachgewiesen durch Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz</li> </ul> </li> <li>• <b>CR</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Negative Immunfixation in Serum und Urin und</li> <li>- Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und</li> <li>- <math>\leq 5</math> % Plasmazellen im Knochenmark</li> </ul> </li> <li>• <b>VGPR</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- M-Protein in Serum und Urin durch Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder Reduktion des M-Proteins in Serum um <math>\geq 90</math> % und M-Proteinspiegel im Urin <math>&lt; 100</math> mg/24 h</li> </ul> </li> <li>• <b>PR</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 50</math> % Reduktion des M-Protein im Serum und um <math>\geq 90</math> % oder <math>&lt; 200</math> mg im Urin/24 h</li> </ul> </li> </ul> <p>Bei nicht messbaren M-Proteinspiegeln in Serum und Urin: <math>\geq 50</math> % Reduktion der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Werten; bei nicht messbarer Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten: <math>\geq 50</math> % Reduktion der Plasmazellen (vorausgesetzt Plasmazellen zur <i>Baseline</i> <math>\geq 30</math> %); zusätzlich <math>\geq 50</math> % Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Datenschnitt 7. September 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Datenschnitt zum 7. September 2012 wurde die Ansprechrate durch ein verblindetes Komitee (IRAC) auf Basis der IMWG-Kriterien festgelegt, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hierdurch minimiert wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesen Gründen für die Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien zu diesem Datenschnitt für die IRAC-Bewertung als niedrig eingestuft und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Nach dem Ende des Hauptteils der Studie und der Empfehlung des IDMC (Abschnitt 4.3.1.2.1) wurde die Bewertung des verblindeten Komitees (IRAC) zur unabhängigen Identifikation der Progressionen beendet, so dass für die Datenschnitte 1. März 2013 und 1. September 2013 eine Verzerrung durch das unverblindete Design nicht auszuschließen ist.

Die Möglichkeit eines Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da das Ansprechen nur bis zur Progression bzw. bis zum Behandlungswechsel (im Falle eines Behandlungswechsels ohne Progression auf Basis der IDMC-Empfehlung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in die Analyse einging.

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

### Patientengruppe A

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Ansprechrates gemäß den IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ITT	Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien (%)					Dichotomisiertes Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien (%)		
			sCR	CR	VGPR	PR	SD	sCR, CR, VGPR oder PR	SD, PD oder nicht evaluierbar	OR/RR/ARR [95 %-KI]; p-Wert*
<b>IRAC-Bewertung (IMWG)</b>										
Sep 2012	Pom+ LD-Dex	302	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (1,3)	45 (14,9)	186 (61,6)	50 (16,6)	252 (83,4)	4,86 [2,03; 11,61]; 4,22 [1,85; 9,63]; 0,13 [0,07; 0,18]; p<0,001
	HD-Dex	153	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	5 (3,3)	81 (52,9)	6 (3,9)	147 (96,1)	
<b>Prüfarzt-Bewertung (IMWG)</b>										
Sep 2012	Pom+ LD-Dex	302	1 (0,3)	1 (0,3)	7 (2,3)	70 (23,2)	150 (49,7)	79 (26,2)	223 (73,8)	5,67 [2,76; 11,65]; 4,45 [2,29; 8,62]; 0,20 [0,14; 0,26]; p<0,001
	HD-Dex	153	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (5,9)	77 (50,3)	9 (5,9)	144 (94,1)	
Sep 2013	Pom+ LD-Dex	302	1 (0,3)	3 (1,0)	17 (5,6)	76 (25,2)	150 (49,7)	97 (32,1)	205 (67,9)	3,79 [2,16; 6,62]; 2,89 [1,79; 4,66]; 0,21 [0,14; 0,28]; p<0,001
	HD-Dex	153	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	16 (10,5)	77 (50,3)	17 (11,1)	136 (88,9)	

\*p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test

IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, RD: Risk Difference, PD: Progressive Disease; (s)CR: (stringent) Complete Response; SD: Stable Disease; (VG)PR: (Very Good) Partial Response  
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015n, Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

Bezogen auf den Endpunkt Ansprechrates gemäß den IMWG-Kriterien zeigte sich eine klinische Überlegenheit von Pom+LD-Dex gegenüber einer Behandlung mit HD-Dex.

Die Ansprechrate nach IMWG (mindestens partielles Ansprechen, IRAC-Bewertung) lag für die primäre Analyse zum 7. September 2012 bei 16,6 vs. 3,9 % und war statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03; 11,61];  $p < 0,001$ ). Für den aktuellsten Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung erhöhten sich die, immer noch signifikant unterschiedlichen, Ansprechraten auf 32,1 vs. 11,1 % (OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ).

Für diesen Datenschnitt lag für einen Patienten im Pom+LD-Dex-Arm ein stringentes komplettes Ansprechen, und für weitere drei Patienten ein komplettes Ansprechen vor. Kein Patient im HD-Dex-Arm erreichte ein komplettes oder gar ein stringentes komplettes Ansprechen.

Gemäß San Miguel 2015 profitieren auch Patienten mit *Stable Disease* von einer Behandlung (San Miguel et al., 2015). Dies sind im Pom+LD-Dex-Arm 61,6 % (7. September 2012, IRAC-Bewertung), bzw. 49,7 % (1. September 2013, Prüfarzt-Bewertung; Anmerkung: Prozentsatz verringert sich, da einige dieser Patienten inzwischen ein Ansprechen hatten).

### **Patientengruppe B**

Für **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für den Endpunkt Ansprechrate gemäß IMWG-Kriterien folgender Zusatznutzen feststellen: Da Pom+LD-Dex vs. HD-Dex einen signifikanten Vorteil bezüglich des Ansprechens zeigt, BSC aber keine aktive, zielgerichtet wirksame Komponente enthält, muss die Erhöhung der Ansprechrate im Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC noch größer ausfallen. Das Therapieziel bei BSC ist auch gar nicht das Erreichen einer Remission, insofern ist eine Reduktion der Tumormasse/-aktivität durch BSC nicht zu erwarten.

### **Einfluss des Ansprechens auf Lebensqualität**

Das *Mixed Model*, das den Einfluss der Progression auf die Lebensqualität untersuchte (siehe Seite 93), untersuchte auch den Einfluss eines mindestens partiellen Ansprechens (IMWG) auf die Lebensqualität pro Skala. Tabelle 4-32 zeigt die Skalen, für die ein signifikanter Einfluss des Ansprechens gefunden wurde.

Für die Skalen wird durch einen Pfeil (↑, bzw. ↓) angezeigt, welche Veränderung der Skalenergebnisse jeweils eine Verbesserung bedeutet. Für die Lebensqualitäts-/Funktionsskalen (mit ↑ markiert), bedeutet ein höherer Score eine bessere Funktionalität/bessere Lebensqualität, und somit hat das Ansprechen bei einem positiven Koeffizienten eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität/Funktionalität des Patienten.

Umgekehrt bedeutet für die Morbiditätsskalen (mit ↓ markiert), ein niedrigerer Score eine niedrigere Symptomlast, und somit hat das Ansprechen bei einem negativen Koeffizienten eine positive Auswirkung auf die Symptomatik/Morbidität des Patienten.

Tabelle 4-32: Mindestens partielles Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien als Determinante verbesserter Lebensqualität bzw. reduzierte Symptomatik/Morbidität

Ansprechen $\geq$ PR	Koeffizient [95 %-KI]	p-Wert*
<b>auf die <u>Lebensqualität</u></b>		
QLQ-C30		
Soziale Funktion $\uparrow$	5,148 [0,658; 9,637]	0,0247
EQ-5D $\uparrow$		
<i>Utility Index Score</i> $\uparrow$	0,092 [0,054; 0,130]	<0,0001
<b>auf die <u>Morbidität (Symptomlast)</u></b>		
QLQ-C30		
Übelkeit und Erbrechen $\downarrow$	-2,608 [-5,150; -0,066]	0,0443
QLQ-MY20		
Krankheitssymptome $\downarrow$	-4,656 [-7,679; -1,632]	0,0026

$\uparrow$ Ein höherer Score indiziert eine bessere Funktionalität/bessere Lebensqualität, das bedeutet, dass das Ansprechen bei einem positiven Koeffizienten eine positive Auswirkung auf die Funktionalität/Lebensqualität hat.

$\downarrow$ Ein niedrigerer Score indiziert eine verbesserte Morbidität/reduzierte Symptomatik. Das bedeutet, dass das Ansprechen bei einem negativen Koeffizienten eine positive Auswirkung auf die Symptomlast hat

\*p-Wert aus dem *Mixed Model* für den Einfluss des Ansprechens auf die jeweilige Skala

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015g)

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung eines Ansprechens nach IMWG für Patienten mit rrMM. Spricht die Erkrankung auf die Therapie an, so können die Patienten von einer verbesserten Lebensqualität bzgl. der EORTC QLQ-C30-Skala Soziale Funktion und des *Utility Scores* des EQ-5D sowie einer verbesserten Morbidität/reduzierten Symptomlast bzgl. Übelkeit und Erbrechen, und der EORTC QLQ-MY20-Skala Krankheitssymptome profitieren.

Da die Ansprechraten in **Patientengruppe A** unter Pom+LD-Dex signifikant höher sind als unter HD-Dex und auch tiefere Remissionen bis hin zu Komplettremissionen erzielt werden können, zeigt sich hier ein zusätzlicher Nutzenaspekt für Pom+LD-Dex in Bezug auf die Nutzendimension *Morbidität*.

Für **Patientengruppe B**, bei der das Therapieziel hauptsächlich in der Linderung der Krankheitslast/Symptomatik besteht, ist dieser durch Pomalidomid erzielte Effekt demnach ebenfalls hervorzuheben. Gegenüber BSC dürfte der relative Effekt im Sinne erhöhter Ansprechraten durch Pom+LD-Dex eher noch höher ausfallen als im Fall von Pom+LD-Dex vs. HD-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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### 4.3.1.3.1.2.4 Ansprechrare gemäß den EBMT-Kriterien – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Ansprechrare gemäß EBMT

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p><i>Ansprechrare gemäß EBMT</i>: Gesamtrate der Patienten mit einem Ansprechen, basierend auf den Kriterien der EBMT (Bladé et al., 1998) (festgelegt durch das IRAC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mind. 6 Wo kein Nachweis des M-Proteins im Serum und/oder Urin</li> <li>- &lt;5 % Plasmazellen im Knochenmarksaspirat und Stanzbiopsie (falls Stanzbiopsie durchgeführt)</li> <li>- Kein Anstieg lytischer Knochenläsionen in Größe und Anzahl</li> <li>- Verschwinden von Weichteilplasmozytomen</li> </ul> </li> <li>• <b>PR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mind. 6 Wo <math>\geq 50</math> % Reduktion des M-Proteinspiegels im Serum</li> <li>- Mind. 6 Wo Reduktion der Ausscheidung von Leichtketten im Urin über 24 h um <math>\geq 90</math> % oder auf &lt;200 mg</li> <li>- Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom: Mind. 6 Wo <math>\geq 50</math> % Reduktion der Plasmazellen in Knochenmarksaspirat und Stanzbiopsie (falls Stanzbiopsie durchgeführt)</li> <li>- <math>\geq 50</math> % Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen</li> <li>- Kein Anstieg lytischer Knochenläsionen in Größe und Anzahl</li> </ul> </li> </ul>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie:</b> <b>MM-003</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
<b>Datenschnitt</b>						
7. September 2012	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Datenschnitt zum 7. September 2012 wurde die Ansprechrate durch ein verblindetes Komitee (IRAC) auf Basis der EBMT-Kriterien festgelegt, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hierdurch minimiert wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt *Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien* in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesen Gründen für die *Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien* zu diesem Datenschnitt als niedrig eingestuft und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Nach dem Ende des Hauptteils der Studie und der Empfehlung des IDMC (Abschnitt 4.3.1.2.1) wurde die Bewertung des verblindeten Komitees (IRAC) zur unabhängigen Identifikation der Progressionen beendet, so dass für die Datenschnitte 1. März 2013 und 1. September 2013 auch eine Verzerrung durch das unverblindete Design vorliegen könnte.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da das Ansprechen nur bis zur Progression bzw. bis zum Behandlungswechsel (im Falle eines Behandlungswechsels ohne Progression auf Basis der IDMC-Empfehlung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in die Analyse einging.

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

### Patientengruppe A

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Ansprechrates gemäß der EBMT-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MM-003	Arm	Anzahl analy- sierter Studien- teil- nehmer ITT	Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien (%)		MR	SD	Dichotomisiertes Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien (%)		
			CR	PR			CR oder PR	MR, SD, PD oder nicht evaluier- bar	OR/RR/ARR [95 %-KI]; p-Wert*
<b>IRAC-Bewertung (EBMT)</b>									
Sep 2012	Pom+ LD- Dex	302	1 (0,3)	44 (14,6)	36 (11,9)	154 (51,0)	45 (14,9)	257 (85,1)	5,18 [2,01; 13,35]; 4,56 [1,85; 11,25];
	HD- Dex	153	0 (0,0)	5 (3,3)	5 (3,3)	77 (50,3)	5 (3,3)	148 (96,7)	0,12 [0,07; 0,17]; <0,001
<b>Prüfarzt-Bewertung (EBMT)</b>									
Sep 2012	Pom+ LD- Dex	302	2 (0,7)	68 (22,5)	25 (8,3)	126 (41,7)	70 (23,2)	232 (76,8)	4,83 [2,34; 9,96]; 3,94 [2,02; 7,67];
	HD- Dex	153	0 (0,0)	9 (5,9)	6 (3,9)	71 (46,4)	9 (5,9)	144 (94,1)	0,17 [0,11; 0,23]; < 0,001
Sep 2013	Pom+ LD- Dex	302	5 (1,7)	84 (27,8)	33 (10,9)	123 (40,7)	89 (29,5)	213 (70,5)	3,58 [2,02; 6,35]; 2,82 [1,72; 4,62];
	HD- Dex	153	0 (0,0)	16 (10,5)	7 (4,6)	71 (46,4)	16 (10,5)	137 (89,5)	0,19 [0,12; 0,26]; < 0,001

\*p-Wert basierend auf Fisher's Exact Test

IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, ARR: absolute risk reduction, PD: Progressive Disease; CR: Complete Response; PR: Partial Response; MR: Minimal Response; SD: Stable Disease

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

Die Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien bestätigt die Ergebnisse aus der Analyse des Ansprechens gemäß den IMWG-Kriterien und den Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex.

Die Ansprechrate nach EBMT (mindestens partielles Ansprechen, IRAC-Bewertung) lag für die primäre Analyse zum 7. September 2012 bei 14,9 vs. 3,3 % und war statistisch signifikant (OR [95 %-KI]: 5,18 [2,01; 13,35];  $p < 0,001$ ). Für den aktuellsten Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung erhöhten sich die Ansprechraten auf 29,5 vs. 10,5 % (OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35];  $p < 0,001$ ). Für diesen Datenschnitt lag für fünf Patienten im Pom+LD-Dex-Arm ein komplettes Ansprechen vor. Kein Patient im HD-Dex-Arm erreichte ein komplettes Ansprechen.

Untersucht wurde ebenfalls das Objektive Ansprechen (*Objective Response*; CR+PR+MR). Hier wird auch das Minimale Ansprechen (*Minimal Response*; MR) mit einbezogen (Bladé et al., 1998). Dieses war im Interventionsarm für den aktuellsten Datenschnitt (Prüfarzt-Bewertung) signifikant höher als im Kontrollarm (40,4 vs. 15,0 %, OR [95 %-KI]: 3,83 [2,32; 6,31];  $p < 0,001$ ).

### **Patientengruppe B**

Für die **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für den Endpunkt Ansprechrate gemäß EBMT-Kriterien folgender Zusatznutzen feststellen: Da Pom+LD-Dex vs. HD-Dex einen signifikanten Vorteil bezüglich des Ansprechens zeigt, BSC aber keine aktive, zielgerichtet wirksame Komponente enthält, muss die Erhöhung der Ansprechrate im Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC noch größer ausfallen. Das Therapieziel bei BSC ist auch gar nicht das Erreichen einer Remission, insofern ist eine Reduktion der Tumormasse/-aktivität durch BSC nicht zu erwarten.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Ansprechen gemäß EBMT-Kriterien ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Ansprechen gemäß EBMT-Kriterien geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

**4.3.1.3.1.2.5 Klinisches Ansprechen– RCT**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des klinischen Ansprechens

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p><u>Klinisches Ansprechen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl Patienten mit einer Verbesserung von Knochenschmerzen Eine Verbesserung ist definiert als eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie im Vergleich zur <i>Baseline</i> bei der Frage 1 (Knochenschmerzen) des QLQ-MY20-Fragebogens.</li> <li>Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des ECOG PS Eine Verbesserung ist definiert als eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie im Vergleich zur <i>Baseline</i> im <i>ECOG Performance Status</i>.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Klinisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Anzahl Patienten mit einer Verbesserung des ECOG PS</b>						
Alle Datenschnitte	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<b>Anzahl Patienten mit einer Verbesserung von Knochenschmerzen</b>						
Alle Datenschnitte	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der ECOG PS und Knochenschmerzen wurden unverblindet von den behandelnden Prüfern erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zu diesen Endpunkten in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte *Verbesserung des ECOG PS* und *Verbesserung von Knochenschmerzen* als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da das klinische Ansprechen nur vor einem Behandlungswechsel in die Analyse ein- ging.

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

### Patientengruppe A

Gemessen wird im Folgenden der Anteil der Patienten, die mindestens einmal im Verlauf der Studie eine Verbesserung um einen Punkt bzgl. des ECOG PS, bzw. der Knochenschmerzen gegenüber dem Wert zu *Baseline* aufweisen. Die Knochenschmerzen werden hierbei über die erste Frage im Patientenfragebogen EORTC QLQ-MY20 erhoben (Abschnitt 4.2.5.2). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Klinisches Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MM-003 Datenschnitt	Arm	Anzahl Studien- teil- nehmer	Patienten mit einer Verbesserung		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p- Wert*
			N	(%)				
<b>Verbesserung von ECOG PS</b>								
Sep 2012	Pom+ LD-Dex	302	51	(16,9)	2,19 [1,15; 4,16]	1,99 [1,12; 3,54]	0,08 [0,02; 0,15]	0,015
	HD-Dex	153	13	(8,5)				
Sep 2013	Pom+ LD-Dex	302	63	(20,9)	1,98 [1,12; 3,48]	1,77 [1,09; 2,88]	0,09 [0,02; 0,16]	0,019
	HD-Dex	153	18	(11,8)				

Studie MM-003 Datenschnitt	Arm	Anzahl Studien- teil- nehmer	Patienten mit einer Verbesserung		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p- Wert*
			N	(%)				
<b>Verbesserung von Knochenschmerzen</b>								
Sep 2012	Pom+ LD-Dex	302	76	(25,2)	1,50 [0,92; 2,44]	1,38 [0,93; 2,03]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,124
	HD-Dex	153	28	(18,3)				
Sep 2013	Pom+ LD-Dex	302	101	(33,4)	1,58 [1,01; 2,45]	1,38 [1,00; 1,91]	0,09 [0,01; 0,18]	0,052
	HD-Dex	153	37	(24,2)				

OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, ARR: Absolute Risk Reduction

\*p-Wert basierend auf einem Fisher's Exact Test

Quelle: (Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013a)

Gemessen am *ECOG Performance Status* profitierten signifikant mehr Studienteilnehmer des Interventionsarms von einer Verbesserung zur *Baseline* als jene der Kontrollgruppe (20,9 vs. 11,8 %; OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48]; p=0,019) für den Datenschnitt zum 1. September 2013.

Studienteilnehmer des Interventionsarms profitierten für den aktuellsten Datenschnitt vom 1. September 2013 häufiger von einer Verbesserung von Knochenschmerzen zur *Baseline* als jene der Kontrollgruppe (33,4 vs. 24,2 %; OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant für den *Fisher's Exact Test* (p=0,052) während sowohl alle untersuchten Maße für den Behandlungsvorteil (*Odds Ratio*, *Risk Ratio* und *Absolute Risk Reduction*) einen signifikanten Unterschied zeigen (Konfidenzintervall beinhaltet nicht den Null-Effekt) als auch der *Barnard's Test* (p=0,435) einen signifikanten Behandlungsvorteil für Pom+LD-Dex zeigt (Anmerkung: Der *Barnard's Test* ist dem *Fisher's Exact Test* in diesem Fall (2x2 Feldertafel) überlegen und hat mehr *Power* (Teststärke) (Mehta und Senchaudhuri, 2003)).

In der Studie MM-002 wurde ebenfalls die Wirksamkeit von Pom+LD-Dex in Bezug auf die klinischen Nutzenparameter (*Clinical Benefit Parameters*) Thrombozytenzahl, Serum-Kalziumspiegel, Serum-Kreatininspiegel, Serum-Albuminspiegel, Hämoglobinspiegel, Immunglobulinspiegel sowie *ECOG Performance Status* untersucht (Lonial et al., 2012). Im Verlauf von acht Zyklen Pom+LD-Dex (n=112) verbesserten 62 % der Patienten ihre Thrombozytenzahl, 93 % ihren Serum-Kalziumspiegel, 42 % ihren Serum-Kreatininspiegel, 15 % ihren Serum-Albuminspiegel und 50 % ihren Hämoglobinspiegel. Bei nur 5 % der Patienten wurde in dieser Zeitspanne eine Verschlechterung der Thrombozytenzahl bzw. bei 8 % eine Verschlechterung des Serum-Kreatininspiegels beobachtet. Der Immunglobulinspiegel verbesserte sich bei 15 % der Patienten, bei zwei von drei Patienten verschlechterte er sich jedoch, was den weit fortgeschrittenen Status ihrer Erkrankung widerspiegelt.

Der *ECOG Performance Status* verbesserte sich bei 33 % der Patienten unter Pom+LD-Dex um mindestens einen Punkt. Diese Analyse in einem zur Studie MM-003 vergleichbaren Patientenkollektiv untermauert, dass Pomalidomid myelombedingten Endorganschäden entgegenwirkt sowie den körperlichen Allgemeinzustand der Patienten verbessert.

### **Patientengruppe B**

Für die **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lassen sich für den Endpunkt Klinisches Ansprechen keine validen Aussagen treffen.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Klinisches Ansprechen ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und die darin enthaltenen Parameter werden auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Der ECOG PS ist ein auch in Deutschland gebräuchliches Erhebungsinstrument. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Klinisches Ansprechen geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### 4.3.1.3.1.2.6 Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und MY20 – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung der Symptomlast gemäß Patientenfragebögen

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p>Symptomlast gemäß Patientenfragebögen:</p> <p>Erhebung am Tag 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fatigue</li> <li>○ Übelkeit und Erbrechen</li> <li>○ Schmerz</li> <li>○ Dyspnoe</li> <li>○ Insomnie</li> <li>○ Appetitlosigkeit</li> <li>○ Obstipation</li> <li>○ Diarrhoe</li> </ul> </li> <li>• EORTC QLQ-MY20-Skala: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitssymptome</li> </ul> </li> </ul>

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Datenschnitt</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 &amp; EORTC QLQ-MY20</b>						
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Daten zur Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurden unverblindet erhoben. Ergebnisse zu den Patientenfragebögen sind im Studienbericht nicht enthalten. Für dieses Dossier wurde der für diese Daten aktuellste Datenstand zum 1. März 2013 analysiert. Die untersuchte Population ist die PRO-Population (*Patient Reported Outcome*) und beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die Studienmedikation bekamen und mindestens einen erfassten Wert für einen der Patientenfragebögen haben.

Die Adhärenzrate (definiert als die Anzahl Patienten mit auswertbaren Patientenfragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer („Rücklaufquote“), ist in beiden Armen hoch und unterscheidet sich nicht maßgeblich (Abschnitt 4.3.1.3.1.3, S. 122 ff für weitere Details).

Die Ergebnisse der Patientenfragebögen sind also aufgrund der hohen Adhärenz sowohl aussagekräftig als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da die Patientenfragebögen nur bis zur Progression bzw. bis zum Behandlungswechsel (im Falle eines Behandlungswechsels ohne Progression auf Basis der IDMC-Empfehlung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in die Analyse eingingen.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 bereits dargestellt, so ist auch hier anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität/Symptomatik hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (European Medicines Agency (EMA), 2014d) (siehe S. 124). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts und der hohen Adhärenz in beiden Studienarmen sind die Daten zu den Symptomen aussagekräftig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Patientengruppe A**

Die Symptome wurden durch den EORTC QLQ-C30-Fragebogen und den krankheitsspezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogen jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 28 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bzw. Zeitpunkt der Progression erhoben.

Für die visiten-basierten Analysen (Tabelle 4-43) wurden alle Fragebögen, die beim Studienabbruch eines Patienten zwischen zwei geplanten Auswertungszeitpunkten ausgefüllt wurden, dem nächsten geplanten Auswertungszeitpunkt zugeordnet. Dies ermöglicht, dass auch diese Informationen in die Analyse eingehen.

### **Klinische Relevanz**

Die klinische Relevanz der Veränderungen für die einzelnen Skalen (*Minimum Clinically Important Difference* (MCID)) wurde anhand des jeweiligen Standardfehlers des Mittelwerts (*Standard Error of Mean*, SEM) der *Baseline*-Werte beurteilt (Wyrwich et al., 1999). Für Skalen, die auf einem einzelnen Item basieren (*Körperbild*, *Dyspnoe*, *Insomnie*, *Obstipation*, und *Finanzielle Schwierigkeiten*), wurde die Hälfte der Standardabweichung der *Baseline*-Werte verwendet. Dieses Verfahren zur Bestimmung der klinischen Relevanz wurde für Patienten mit Multiplem Myelom für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 bereits in der Vergangenheit verwendet (Dimopoulos et al., 2013b).

Die Berechnung der MCIDs auf Basis von Daten aus der eigenen Studie ist ein gebräuchlicher und adäquater Ansatz (Sonneveld et al., 2013). Um die Validität und Repräsentativität dieser MCID zu bewerten wird im Folgenden zusätzlich ein Vergleich mit den in der Literatur und in weiteren Studien zum Multiplen Myelom verwendeten MCIDs für die Symptomlast dargestellt.

In der folgenden Tabelle 4-41 werden die berechneten MCIDs aus den folgenden Studien/Publicationen dargestellt:

- MM-003: die im Dossier dargestellte Studie. MCID Berechnung auf Basis des SEM, bzw.  $\frac{1}{2}$  STD (Celgene Europe Limited, 2015h).
- MM-015: Daten aus der in Dimopoulos et al. 2013 dargestellten Studie (Dimopoulos et al., 2013b) mit 459 Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom. MCIDs für die in der Publikation nicht dargestellten Skalen sind auf Basis unternehmenseigener Daten analog zum oben beschriebenen Vorgehen in der MM-003 ebenfalls dargestellt (Celgene Europe Limited, 2011).
- MM-020: In der Studie CC-5013-MM-020 (FIRST) wurden insgesamt 1.623 Patienten mit neu diagnostiziertem und nicht-transplantablem Myelom untersucht (Celgene Europe Limited, 2013a). Auch diese Darstellung erfolgte auf Basis unternehmenseigener Daten.
- Petrucci et al: Daten aus einer Studie mit 258 Myelom-Patienten aus der zweiten und dritten Behandlungslinie (Petrucci et al., 2014).
- Kvam et al: Auf Basis von Daten von 239 Patienten mit Multiplen Myelom wurden MCID sowohl mit ankerbasierten Verfahren, als auch mit verteilungsbasierten Verfahren berechnet (Kvam et al., 2010). In der folgenden Tabelle wird hierbei jeweils die maximal und minimal errechnete MCID angegeben. In der Publikation werden nur für zwei Symptomskalen die MCIDs dargestellt.

Weiterhin wird noch die kleinstmögliche Veränderung pro Skala in der Tabelle angegeben. Dies ist die kleinste Änderung im Skalenwert, die möglich ist, wenn sich nur ein Item einer Skala um eine Stufe verändert und alle anderen Items identisch ausgefüllt werden. Dies ermöglicht die verschiedenen MCIDs in Relation zu setzen und zu sehen, ob Unterschiede in den MCIDs überhaupt zu unterschiedlichen Ergebnissen führen würden. Die kleinstmögliche Veränderung pro Skala berechnet sich aus der Anzahl der Items und der Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item (Item Range).

Dies soll an einem Beispiel verdeutlicht werden. Falls für eine Skala die kleinste mögliche Änderung im Score bei 16,67 Punkten liegt, dann würde es keinen Unterschied machen, ob als MCID ein Wert von z. B. 5 Punkten oder von 15 Punkten verwendet wird. Denn sollte ein Patient eine Änderung in der Symptomskala angeben, so liegt diese automatisch mindestens bei 16,67 Punkten, würde jegliche MCID kleiner 16,67 überschreiten und somit als klinisch relevant eingestuft werden. Analog würde bei einer Schrittweite von 16,67 Punkten in der jeweiligen Skala die Analyse für MCIDs zwischen 16,7 und 33,3 zu identischen Ergebnissen führen. Sollte ein Patient eine Änderung von 16,67 Punkten im Skalenwert dokumentieren, so würde diese im obigen Beispiel nicht als klinisch relevant gewertet werden. Eine Änderung von 33,4 Punkten würde dann als klinisch relevant gewertet werden, unabhängig davon ob die MCID bei 16,8 oder bei 33,3 oder beliebig dazwischen liegen würde. Gemäß der untenstehenden Tabelle 4-41 macht es beispielweise für die Analyse keinen Unterschied, ob bei Fatigue der Wert 9, 10 oder 11 als MCID gewählt wird, da die kleinstmögliche Änderung bei Fatigue bei 11,11 liegt.

In der folgenden Tabelle werden die verwendeten MCIDs in der MM-003 und weitere MCIDs in der Literatur verglichen.

Tabelle 4-41: Übersicht der MCIDs der Symptomskalen (MM-003 und Literatur)

Skala	Anzahl Items	Item Range <sup>o</sup>	MM-003	MM-015	MM-020	Petrucci et al.	Kvam et al.	Kleinste mögliche Änderung
<b>EORTC QLQ-C30</b>								
Fatigue	3	4	9	10	10	11	8,6-12,7	11,11
Übelkeit und Erbrechen	2	4	10	8	10	12	n. a.	16,67
Schmerz	2	4	12	12	12	13	15,4-17,3	16,67
Dyspnoe*	1	4	15	14	15	14	n. a.	33,33
Insomnie*	1	4	15	15	16	17	n. a.	33,33
Appetitlosigkeit*	1	4	15	15	17	16	n. a.	33,33
Obstipation*	1	4	14	15	17	16	n. a.	33,33
Diarrhoe*	1	4	11	10	9	10	n. a.	33,33

Skala	Anzahl Items	Item Range <sup>o</sup>	MM-003	MM-015	MM-020	Petrucci et al.	Kvam et al.	Kleinste mögliche Änderung
<b>EORTC QLQ-MY20</b>								
Krankheitssymptome	6	4	10	10	11	11	n. a.	5,56

n. a.: nicht angegeben in der Publikation

\*Nur ein Item, daher kein Interkorrelationskoeffizient und Validierung mittels ½ Standardabweichung

<sup>o</sup>Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item

Quelle: siehe detaillierte Auflistung oben

Der Vergleich der MCIDs zeigt, dass die aus der MM-003 ermittelten MCIDs einzelner Symptomskalen vergleichbar mit den publizierten MCIDs anderer Studien sind. Vor allem unter Berücksichtigung der kleinstmöglichen Änderung des Scores zeigt sich, dass die Verwendung der in der Literatur angegebenen MCIDs nicht zu anderen Ergebnissen führen würde.

Nur für die QLQ-C30-Skalen Fatigue und Schmerz würden sich gegebenenfalls Unterschiede ergeben, wenn man die MCID gemäß o. g. Quellenangaben variieren würde. Für alle anderen Skalen sind die Unterschiede in den MCID vernachlässigbar und würden zu identischen Ergebnissen führen. Für die zwei genannten Skalen liegen die MCIDs in einer vergleichbaren Größenordnung, allerdings liegen diese direkt in der Nähe der kleinstmöglichen Änderung, so dass bereits kleine Änderungen in der MCID zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnten. Die verwendeten MCIDs in der MM-003 sind in diesen Fällen tendenziell kleiner als die verglichenen MCIDs aus Kvam et al. Dies bedeutet, dass für diese Skalen möglicherweise eine Überschätzung des Anteils der Patienten mit klinischen relevanten Veränderungen vorliegt. Dies ist allerdings in beiden Armen gleich, so dass keine der beiden Behandlungsgruppen hierdurch eindeutig bevorteilt oder benachteiligt wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der Studie MM-003 verwendeten MCIDs mit den in der Literatur verwendeten MCIDs vergleichbar sind. Eine Verwendung anderer der oben dargestellten MCIDs würde für die allermeisten Skalen nicht zu anderen Ergebnissen führen.

## Ergebnisse

Angesichts der schwerwiegenden unheilbaren Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität bzw. erhöht sich die Symptomlast der Patienten zumeist langfristig gesehen für Patienten mit Multiple Myelom (Mols et al., 2012). Um zu analysieren, welche Therapie die Erhöhung der Symptomlast am längsten verzögern kann, wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung analysiert. Pro Skala wurde eine klinisch relevante Verschlechterung als eine Überschreitung der skalenspezifischen MCID definiert (MCIDs siehe Spalte für Studie MM-003 in Tabelle 4-41). Ein *Hazard Ratio* kleiner 1 bedeutet hier, dass das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung unter HD-Dex erhöht ist im Vergleich zu Pom+LD-Dex. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird in der Tabelle der Vollständigkeit halber berichtet. Es ist dabei zu beachten, dass diese Kaplan-Meier Berechnungen durch die

jeweils konkurrierenden Ereignisse (*Competing Risks*) Progression und Tod unter Vorbehalt zu betrachten sind und primär die *Hazard Ratios* zu interpretieren sind.

Tabelle 4-42: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomlast gemäß EORTC QLQ-C30 und MY20 (PRO-Population)

Skala	Pom+LD-DEX			HD-Dex			HR [95 %-KI]; p-Wert*
	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	
EORTC QLQ-C30							
Fatigue	289	166 (57,4)	57,0	144	71 (49,3)	57,0	0,77 [0,58; 1,02]; 0,052
Übelkeit und Erbrechen	289	103 (35,6)	197,0	144	30 (20,8)	197,0	1,13 [0,75; 1,71]; 0,547
Schmerz	289	136 (47,1)	92,0	144	56 (38,9)	67,0	0,75 [0,55; 1,03]; 0,070
Dyspnoe	289	154 (53,3)	76,0	144	50 (34,7)	84,0	1,17 [0,85; 1,61]; 0,330
<b>Insomnie</b>	289	114 (39,4)	<b>169,0</b>	144	64 (44,4)	<b>57,0</b>	<b>0,48</b> <b>[0,35; 0,65];</b> <b>&lt;0,001</b>
Appetitlosigkeit	289	108 (37,4)	197,0	144	40 (27,8)	131,0	0,79 [0,55; 1,14]; 0,200
<b>Obstipation</b>	289	134 (46,4)	<b>86,0</b>	144	30 (20,8)	<b>265,0</b>	<b>1,85</b> <b>[1,24; 2,75];</b> <b>0,002</b>
Diarrhoe	289	85 (29,4)	255,0	144	30 (20,8)	141,0	0,72 [0,47; 1,10]; 0,122
EORTC QLQ-MY20							
Krankheitssymptome	289	135 (46,7)	115,0	144	55 (38,2)	86,0	0,76 [0,55; 1,04]; 0,080

n. e. = nicht erreicht

\*p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem *Log-Rank*-Test

Ergebnis fett: = signifikanter Unterschied, Ergebnis kursiv: Vorteil zugunsten von HD-Dex

Quelle:(Celgene Europe Limited, 2015q)

Ein signifikanter Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome zeigte sich in der QLQ-C30-Skala

Insomnie. Für die Skala Obstipation war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm signifikant kürzer als im HD-Dex-Arm.

Um zusätzlich die absolute Veränderung der Symptomlast zu bewerten, wurde ein *Mixed Model (Random Intercept/Slope Model using restricted maximum likelihood estimation)* analysiert. Hierbei gingen der *Intercept* und die Zeit (Zyklus) als zufällige Variablen, die Behandlungsgruppe als fester (*Fixed*) Effekt und die Interaktion Behandlungsgruppe\*Zyklus in das Modell ein. Werte bis einschließlich Zyklus 8 wurden in dem Modell berücksichtigt. Spätere Zyklen gingen nicht in dieses Modell ein, da nur für die ersten 8 Zyklen mehr als zehn Patienten in jeweils einem der beiden Arme vorhanden waren. Fehlende Werte wurden in der primären Analysen nicht ersetzt. Eine Sensitivitätsanalyse bei der die fehlenden Werte ersetzt wurden, wurde zusätzlich durchgeführt (Celgene Europe Limited, 2015i).

In Tabelle 4-43 wird die Veränderung der Symptomlast/Morbidität über die Zeit in beiden Armen bzgl. der *LS-Means Changes from Baseline* (Mittelwert der Veränderung zur *Baseline* anhand der Kleinste-Quadrate-Methode) verglichen. Ein negativer Wert bei der Differenz der *LS-Means* bedeutet, dass sich die Symptomlast im Pom+LD-Dex-Arm schneller verringert, bzw. weniger schnell ansteigt als im HD-Dex-Arm. Somit sind negative Werte zugunsten von Pom+LD-Dex.

Tabelle 4-43: *LS-Means* des *Mixed Model* für die Veränderung der Symptomlast (EORTC QLQ-C30 und MY20) (PRO-Population)

Studie	Skala	<i>LS Means</i> (Veränderungen zur <i>Baseline</i> ) [95 %-KI]; p-Wert*		Differenz <sup>°</sup> der <i>LS Means</i> [95 %-KI]; p-Wert*
		Pom+LD-Dex	HD-Dex	
EORTC QLQ-C30				
MM-003	Fatigue ↓	3,650 [1,157; 6,143] 0,0043	13,32 [9,018; 17,629] <0,0001	<b>-9,673</b> <b>[-14,645; -4,701];</b> <b>0,0002</b>
	Übelkeit und Erbrechen ↓	1,328 [-0,102; 2,759] 0,0687	-1,660 [-4,116; 0,797] 0,1847	<b>2,988</b> <b>[0,146; 5,830];</b> <b>0,0394</b>
	Schmerz ↓	-0,461 [-3,143; 2,222] 0,7355	6,931 [2,208; 11,654] 0,0041	<b>-7,392</b> <b>[-12,821; -1,963];</b> <b>0,0078</b>
	Dyspnoe ↓	8,136 [5,240; 11,033] <0,0001	8,544 [3,496; 13,591] 0,0010	-0,408 [-6,227; 5,412]; 0,8905
	Insomnie ↓	-0,091 [-2,897; 2,714] 0,9489	8,715 [3,871; 13,560] 0,0005	<b>-8,807</b> <b>[-14,412; -3,202];</b> <b>0,0022</b>
	Appetitlosigkeit ↓	-2,618 [-5,106; -0,130] 0,0393	2,217 [-2,197; 6,632] 0,3237	-4,835 [-9,901; 0,231]; 0,0613
	Obstipation ↓	9,420 [6,903; 11,938] <0,0001	0,257 [-4,196; 4,710] 0,9097	<b>9,163</b> <b>[4,045; 14,281];</b> <b>0,0005</b>
	Diarrhoe ↓	-3,208 [-5,028; -1,387] 0,0006	1,115 [-2,171; 4,400] 0,5050	<b>-4,323</b> <b>[-8,079; -0,567];</b> <b>0,0242</b>
EORTC QLQ-MY20				
MM-003	Krankheitssymptome ↓	0,735 [-1,149; 2,619]; 0,4432	3,872 [0,71; 7,033]; 0,01665	-3,137 [-6,815; 0,541]; 0,0943

\*p-Wert des t-Tests

°Die Differenz der Veränderungen unter Pom+LD-Dex vs. HD-Dex wird dargestellt. Ein negativer Wert bei den Parametern (mit ↓) bedeutet, dass sich die Symptomlast unter HD-Dex mehr verschlechtert bzw. weniger stark verbessert als unter Pom+LD-Dex (im Vergleich zur *Baseline*). Ein positiver Wert bei den Parametern (mit ↓) bedeutet, dass sich die Symptomlast unter Pom+LD-Dex mehr verschlechtert bzw. weniger stark verbessert als unter HD-Dex.

**Ergebnis fett:** = signifikanter Unterschied, *Ergebnis kursiv:* Vorteil zugunsten von HD-Dex

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015d)

In der Analyse der mittleren Veränderungen von *Baseline* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm bzgl. der Symptome Fatigue, Schmerz, Insomnie und Diarrhoe. Bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen und Obstipation zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im HD-Dex-Arm. Die Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung der fehlenden Werten bestätigte diese Ergebnisse (Celgene Europe Limited, 2015e).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich kein eindeutiger Trend zugunsten eines der Behandlungsarme bzgl. der Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen abzeichnet.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Der EORTC QLQ-MY20 ist in deutscher Sprache verfügbar, validiert und gängig gebräuchlich. Es handelt sich um ein PRO (*Patient Reported Outcome*) und die darin erhobenen Parameter sind für den therapeutischen Alltag relevant. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Symptomlast gemäß der Patientenfragebögen geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### **4.3.1.3.1.2.7 Zusammenfassung Morbidität**

Die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm profitieren bzgl. der dargestellten Morbiditätsparameter. Das Progressionsfreie Überleben wird signifikant verlängert und die Ansprechratesignifikant erhöht. Das klinische Ansprechen bzgl. des ECOG PS wird ebenfalls signifikant verbessert und bzgl. der Knochenschmerzen (EORTC QLQ-C30) findet sich ein starker Trend zugunsten der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm, der je nach Auswertmethodik signifikant ist (*Odds Ratio* signifikant größer 1).

Angesichts des stark vorbehandelten, mehrfach refraktären Patientenkollektivs, welches eine sehr schlechte weitere Prognose hat, sind die klaren Vorteile von Pom+LD-Dex gegenüber der Vergleichstherapie in der ITT-Population bemerkenswert (**Patientengruppe A**).

Ein weiterer Aspekt sei an dieser Stelle angemerkt: Im Allgemeinen nimmt mit jeder Therapielinie die mediane Ansprechdauer und damit TTP und PFS ab (Kumar et al., 2004). Eine explorative Analyse der Studie MM-003 zeigt jedoch, dass Pom+LD-Dex diesen Kreislauf durchbricht: Trotz median fünf Vortherapien nimmt unter Pom+LD-Dex die TTP im Vergleich zur letzten Vortherapie mit 4,7 vs. 4,4 Monaten ( $p=0,08$ ) nicht ab, während im HD-Dex-Arm die TTP vs. der letzten Vortherapie auf 2,1 vs. 4,3 Monate signifikant abnimmt ( $p<0,001$ ) (San Miguel et al., 2015). Dies zeigt einmal mehr den herausragenden Status, den Pomalidomid in der betrachteten Indikation einnimmt.

## Patientengruppe B

Da bereits der Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex, also einer aktiven, zielgerichteten gegen das Myelom wirksamen Therapie, einen deutlichen Vorteil von Pom+LD-Dex in der Nutzendimension Morbidität gezeigt hat, ist davon auszugehen, dass gegenüber einer rein supportiven, nicht aktiven BSC die beschriebenen Vorteile für Pom+LD-Dex vs. BSC deutlich höher ausfallen dürften als für Pom+LD-Dex vs. HD-Dex. Da BSC nicht das Ziel hat, eine Remission zu erzielen, kann mittels BSC prinzipiell kein Tumoransprechen und damit keine progressionsfreie Zeit erreicht werden. Zudem ist anzumerken, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

### 4.3.1.3.1.3 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 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p>Erhebung am Tag 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30-Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</li> <li>○ Physische Funktion</li> <li>○ Rollenfunktion</li> <li>○ Emotionale Funktion</li> <li>○ Soziale Funktion</li> <li>○ Kognitive Funktion</li> <li>○ Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> </li> <li>• EORTC QLQ-MY20-Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zukunftsperspektiven</li> <li>○ Körperbild</li> </ul> </li> <li>• EQ-5D: Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mobilität</li> <li>○ Selbstversorgung</li> <li>○ Allgemeine Tätigkeiten</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerz</li> <li>○ Angst</li> </ul>

Anmerkung: hier nicht dargestellte Skalen werden unter Morbidität (Symptomskalen), bzw. unter Sicherheit (Nebenwirkungen der Behandlung) dargestellt.

*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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Datenschnitt 1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ergebnisse zur *Lebensqualität* sind im Studienbericht nicht enthalten. Für dieses Dossier wurde der für die Lebensqualitätsdaten aktuellste Datenstand zum 1. März 2013 analysiert. Die untersuchte Population ist die PRO-Population (*Patient Reported Outcome*) und beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die Studienmedikation bekamen und mindestens einen erfassten Wert für einen der Patientenfragebögen haben.

Die Adhärenzrate ist definiert als die Anzahl Patienten mit auswertbaren Patientenfragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer („Rücklaufquote“). Die Adhärenz ist ein wichtiges Maß, um die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in den Studienarmen zu bewerten. Die Adhärenz bzgl. der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 und EQ-5D ist in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Adhärenzraten bei der Lebensqualitätserhebung (PRO-Population)

Studie	Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten		Adhärenzrate (%)*					
				EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20		EQ-5D	
		Pom+ LD-Dex	HD-Dex	Pom+ LD-Dex	HD-Dex	Pom+ LD-Dex	HD-Dex	Pom+ LD-Dex	HD-Dex
MM-003	Zyklus 1	289	144	93,8	93,1	95,5	95,8	91,0	88,9
	Zyklus 2	289	143	79,2	72,7	81,0	75,5	76,5	72,0
	Zyklus 3	257	119	76,7	73,1	77,4	73,1	74,3	71,4
	Zyklus 4	216	67	85,2	68,7	84,7	70,1	79,6	68,7
	Zyklus 5	176	43	86,9	81,4	88,6	81,4	85,8	76,7
	Zyklus 6	146	34	89,0	88,2	89,7	88,2	84,9	79,4
	Zyklus 7	126	22	85,7	86,4	84,9	86,4	84,1	86,4
	Zyklus 8	110	17	88,2	88,2	88,2	88,2	87,3	88,2
	Zyklus 9	84	10	85,7	90,0	88,1	90,0	85,7	90,0
	Zyklus 10	66	8	86,4	100,0	87,9	100,0	84,8	87,5
	Zyklus 11	53	7	77,4	85,7	77,4	71,4	75,5	71,4
	Zyklus 12	41	5	92,7	100,0	92,7	100,0	92,7	100,0
	Zyklus 13	30	4	93,3	100,0	93,3	100,0	93,3	100,0
	Zyklus 14	22	1	95,5	100,0	95,5	100,0	95,5	100,0
	Zyklus 15	18	1	88,9	0,0	88,9	0,0	88,9	0,0
	Zyklus 16	11	0	90,9	-	90,9	-	90,9	-
	Zyklus 17	8	0	50,0	-	50,0	-	50,0	-
	Zyklus 18	4	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 19	2	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 20	2	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 21	1	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 22	1	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 23	1	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-
	Zyklus 24	1	0	100,0	-	100,0	-	100,0	-

\*Anteil erhaltener Fragebögen (mit einem Ausfüllungsgrad  $\geq 50$  %) an der Gesamtzahl zu den jeweiligen Zeitpunkten erwarteten Fragebögen  
Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015a)

Die Adhärenzrate war über alle Zyklen und für alle drei Erhebungsinstrumente hoch. Für Patienten im Pom+LD-Dex-Arm lag die Adhärenzrate bis einschließlich Zyklus 16 mit einer Ausnahme (QLQ-C30 HD-Dex Zyklus 4: 68,7 %) durchgehend über 70 %. Dies ist vor allem auch unter Berücksichtigung des mittleren Alters und der schweren Erkrankung der Patienten und der Anzahl der auszufüllenden Fragen bemerkenswert.

Die Adhärenzrate ist in beiden Armen hoch und unterscheidet sich bei insgesamt 42 Messzeitpunkten (14 Zyklen á drei Erhebungsinstrumente, in denen in beiden Behandlungsarmen PRO-Ergebnisse vorlagen) nur in einem Fall (EORTC QLQ-C30 an Zyklus 4) um mehr als 15 %.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind also aufgrund der hohen Adhärenz sowohl aussagekräftig als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Zu beachten ist hierbei, dass die Gesamtzahl der in der Studie verbleibenden Patienten im HD-Dex-Arm aufgrund der auftretenden Progressionen und dem damit verbundenen Studienende schnell sinkt.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da die Lebensqualität nur bis zur Progression bzw. bis zum Behandlungswechsel (im Falle eines Behandlungswechsels ohne Progression auf Basis der IDMC-Empfehlung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in die Analyse einging.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Lebensqualität* als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Hierbei ist anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (European Medicines Agency (EMA), 2014d):

*There has been a general perception that only truly double-blind studies can provide trustworthy PRO data. There is a paradox in this, as it implies that differences in side effects profiles should be sufficiently small not to be detected by patient and treating physician. Whether such small differences are sufficiently large to be detectable by PRO instruments are dubitable and such effects are perhaps also of minor clinical relevance. It is obviously true that possible differences in positive effects on tumour related symptoms might be detectable, but the added value to so called objective measures of tumour response and delay in progression might be of relevance mainly in studies without an active comparator. Thus whilst ideal from a “bias perspective”, informative double blind studies may be successfully conducted only in specific situations. Whilst the concern in relation to open label studies remains, it might well be that data of clinical interest a priori can be produced only under open label conditions.*

*[In der Vergangenheit ist im Allgemeinen der Eindruck entstanden, dass nur wirklich doppelblinde Studien glaubwürdige PRO-Daten liefern können. Hier liegt ein Paradox vor, da es bedeutet, dass Unterschiede bei den Nebenwirkungsprofilen gering genug sein sollten, um vom Patient und vom behandelnden Arzt nicht entdeckt werden zu können. Ob so kleine Unterschiede groß genug sind, um mit PRO Instrumenten entdeckt zu werden, ist fraglich, und solche Effekte sind vielleicht auch von geringer klinischer Relevanz. Es ist offensichtlich wahr, dass mögliche Unterschiede bei positiven*

*Effekten auf tumorbezogene Symptome nachweisbar sein könnten, aber der zusätzliche Nutzen zu den sogenannten objektiven Messmethoden zum Tumoransprechen und zur verzögerten Progression könnte hauptsächlich in Studien ohne ein aktives Vergleichspräparat relevant sein. Obwohl sie aus Sicht des Verzerrungspotenzials ideal sind, können aussagekräftige doppelblinde Studien nur unter spezifischen Umständen erfolgreich durchgeführt werden. Während die Bedenken bezüglich offener (Open-Label) Studien bleibt, könnte es gut sein, dass klinisch interessante Daten a priori nur unter Open-Label Bedingungen erzeugt werden können.]*

Unter Berücksichtigung dieses Aspekts und der hohen Adhärenz in beiden Studienarmen sind die Daten zur Lebensqualität aussagekräftig und adäquat zur Bestimmung eines Zusatznutzens.

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

### **Patientengruppe A**

Die Lebensqualität wurde durch den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, den krankheitsspezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogen und den EuroQoL EQ-5D-Fragebogen jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 28 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bzw. Zeitpunkt der Progression erhoben. Für den EQ-5D wurden die deutschen Populationsgewichte verwendet um den *Utility Index* zu berechnen.

Für die visiten-basierten Analysen (Tabelle 4-46 und Tabelle 4-49) wurden alle Fragebögen, die beim Studienabbruch eines Patienten zwischen zwei geplanten Auswertungszeitpunkten ausgefüllt wurden, dem nächsten geplanten Auswertungszeitpunkt zugeordnet. Dies ermöglicht, dass auch diese Informationen in die Analyse eingehen.

Zu beachten ist, dass die Symptomskalen dieser Fragebögen im Abschnitt Morbidität (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6) und die EORTC QLQ-MY20-Skala Nebenwirkungen der Behandlung im Abschnitt Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) dargestellt werden. Nur die Skalen, die der Lebensqualität/Funktionalität zugerechnet werden (Tabelle 4-44) werden in diesem Abschnitt dargestellt.

### **Klinische Relevanz**

Die klinische Relevanz der Veränderungen für die einzelnen Skalen (*Minimum Clinically Important Difference* (MCID)) wurde anhand des jeweiligen Standardfehlers des Mittelwerts (*Standard Error of Mean*, SEM) der *Baseline*-Werte beurteilt (Wyrwich et al., 1999). Für Skalen, die auf einem einzelnen Item basieren (*Körperbild*, *Dyspnoe*, *Insomnie*, *Obstipation*, und *Finanzielle Schwierigkeiten*), wurde die Hälfte der Standardabweichung der *Baseline*-Werte verwendet. Dieses Verfahren zur Bestimmung der klinischen Relevanz wurde für Patienten mit Multiplem Myelom für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-

MY20 bereits in der Vergangenheit verwendet (Dimopoulos et al., 2013b, Weisel et al., 2015).

Die Berechnung der MCIDs auf Basis von Daten aus der eigenen Studie ist ein gebräuchlicher und adäquater Ansatz (Sonneveld et al., 2013). Um die Validität und Repräsentativität dieser MCID zu bewerten wird im Folgenden zusätzlich ein Vergleich mit den in der Literatur und in weiteren Studien zum Multiplen Myelom verwendeten MCIDs für die Lebensqualität dargestellt.

In der folgenden Tabelle 4-47 werden die berechneten MCIDs aus den folgenden Studien/Publicationen dargestellt:

- MM-003: die im Dossier dargestellte Studie. MCID Berechnung auf Basis des SEM, bzw.  $\frac{1}{2}$  STD (Celgene Europe Limited, 2015h).
- MM-015: Daten aus der in Dimopoulos et al. 2013 dargestellten Studie (Dimopoulos et al., 2013b) mit 459 Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplen Myelom. MCIDs für die in der Publikation nicht dargestellten Skalen sind auf Basis unternehmenseigener Daten analog zum oben beschriebenen Vorgehen in der MM-003 ebenfalls dargestellt (Celgene Europe Limited, 2011).
- MM-020: In der Studie CC-5013-MM-020 (FIRST) wurden insgesamt 1.623 Patienten mit neu diagnostiziertem und nicht-transplantablem Multiplem Myelom untersucht (Celgene Europe Limited, 2013a). Auch diese Darstellung erfolgte auf Basis unternehmenseigener Daten.
- Petrucci et al: Daten aus einer Studie mit 258 Myelom-Patienten aus der zweiten und dritten Behandlungslinie (Petrucci et al., 2014).
- Kvam et al: Auf Basis von Daten von 239 Patienten mit Multiplen Myelom wurden MCID sowohl mit ankerbasierten Verfahren, als auch mit verteilungsbasierten Verfahren berechnet (Kvam et al., 2010). In der folgenden Tabelle wird hierbei jeweils die maximal und minimal errechnete MCID angegeben. In der Publikation werden nur für zwei Lebensqualitätsskalen die MCIDs dargestellt.

Weiterhin wird noch die kleinstmögliche Veränderung pro Skala in der Tabelle angegeben. Dies ist die kleinste Änderung im Skalenwert, die möglich ist, wenn nur ein Item der Skala um eine Stufe verändert wird und alle anderen Items identisch ausgefüllt werden. Dies ermöglicht die verschiedenen MCIDs in Relation zu setzen und zu sehen, ob Unterschiede in den MCIDs überhaupt zu unterschiedlichen Ergebnissen führen würden. Die kleinstmögliche Veränderung pro Skala berechnet sich aus der Anzahl der Items und der Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item (Item Range). Ein Beispiel zur Veranschaulichung dieser Thematik findet sich auf S. 115.

In der folgenden Tabelle werden die verwendeten MCIDs in der MM-003 und weitere MCIDs in der Literatur verglichen.

Tabelle 4-47: Übersicht der MCIDs der Lebensqualität (MM-003 und Literatur)

Skala	Anzahl Items	Item Range <sup>o</sup>	MM-003	MM-015	MM-020	Petrucci et al.	Kvam et al.	Kleinste mögliche Änderung
<b>EORTC QLQ-C30</b>								
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	2	7	7	7	7	7	8,3-12,1	8,33
Physische Funktion	5	4	9	9	10	10	6,7-12,8	6,67
Rollenfunktion	2	4	10	9	12	13	n. a.	16,67
Kognitive Funktion	2	4	14	15	15	14	n. a.	16,67
Emotionale Funktion	4	4	10	9	10	10	n. a.	8,33
Soziale Funktion	2	4	12	13	14	13	n. a.	16,67
Finanzielle Schwierigkeiten*	1	4	15	13	12	13	n. a.	33,33
<b>EORTC QLQ-MY20</b>								
Zukunftsperspektiven	3	4	11	12	12	12	n. a.	11,11
Körperbild*	1	4	16	16	14	16	n. a.	33,33
<b>EQ-5D</b>								
Utility Score	NA	NA	0,132	n. a.	0,171	n. a.	n. a.	NA

n. a.: nicht angegeben in der Publikation; NA: nicht anwendbar

\* Nur ein Item, daher kein Interkorrelationskoeffizient und Validierung mittels ½ Standardabweichung

<sup>o</sup> Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item

Quelle: siehe detaillierte Auflistung oben

Der Vergleich der MCIDs zeigt, dass aus der MM-003 ermittelte MCIDs vergleichbar mit den publizierten MCIDs anderer Studien sind. Vor allem unter Berücksichtigung der kleinstmöglichen Änderung des Scores zeigt sich, dass die Verwendung der in der Literatur angegebenen MCIDs nur äußerst selten zu anderen Ergebnissen führen würde.

Nur für die QLQ-C30-Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und für die QLQ-MY20-Skala Zukunftsperspektiven würden sich gegebenenfalls Unterschiede ergeben, wenn man die MCID gemäß o. g. Quellenangaben variieren würde. Für alle anderen Skalen sind die Unterschiede in den MCID vernachlässigbar und würden zu identischen Ergebnissen führen. Für die zwei genannten Skalen liegen die MCIDs auch zumeist in einer vergleichbaren Größenordnung, allerdings liegen diese direkt in der Nähe der kleinstmöglichen Änderung, so dass bereits kleine Änderungen in der MCID zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnten. Die verwendeten MCIDs in der MM-003 sind in diesen Fällen tendenziell kleiner als die verglichenen MCIDs aus Kvam et al.. Dies bedeutet, dass für diese Skalen möglicherweise eine Überschätzung des Anteils der Patienten mit klinischen relevanten Veränderungen vorliegt. Dies ist allerdings in beiden Armen gleich, so dass keine der beiden Behandlungsgruppen hierdurch eindeutig bevorteilt oder benachteiligt wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der Studie MM-003 verwendeten MCIDs mit den in der Literatur verwendeten MCIDs vergleichbar sind. Eine Verwendung anderer der oben dargestellten MCIDs würde für die allermeisten Skalen nicht zu anderen Ergebnissen führen.

## Ergebnisse

Angesichts der schwerwiegenden unheilbaren Erkrankung verschlechtern sich die Werte der Lebensqualität der Patienten zumeist langfristig gesehen für Patienten mit Multiplem Myelom (Mols et al., 2012). Um zu analysieren welche Therapie die Verschlechterung der Lebensqualität am längsten verzögern kann, wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung analysiert. Pro Skala wurde eine klinisch relevante Verschlechterung als eine Überschreitung der skalenspezifischen MCID definiert (MCIDs siehe Spalte für Studie MM-003 in Tabelle 4-47). Ein *Hazard Ratio* kleiner 1 bedeutet hier, dass das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung unter HD-Dex erhöht ist im Vergleich zu Pom+LD-Dex. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird in der Tabelle der Vollständigkeit halber berichtet. Es ist dabei zu beachten, dass diese Kaplan-Meier Berechnungen durch die jeweils konkurrierenden Ereignisse (*Competing Risks*) Progression und Tod unter Vorbehalt zu betrachten sind und primär die *Hazard Ratios* zu interpretieren sind.

Tabelle 4-48: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (PRO-Population)

Skala	Pom+LD-DEX			HD-Dex			HR [95 %-KI]; p-Wert*
	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	
EORTC QLQ-C30							
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	289	158 (54,7)	65,0	144	64 (44,4)	57,0	0,80 [0,60; 1,07]; 0,117
<b>Physische Funktion</b>	289	141 (48,8)	<b>113,0</b>	144	61 (42,4)	<b>58,0</b>	<b>0,63</b> <b>[0,47; 0,86];</b> <b>0,002</b>
<b>Rollenfunktion</b>	289	154 (53,3)	<b>85,0</b>	144	69 (47,9)	<b>57,0</b>	<b>0,64</b> <b>[0,48; 0,86];</b> <b>0,002</b>
<b>Emotionale Funktion</b>	289	122 (42,2)	<b>145,0</b>	144	59 (41,0)	<b>64,0</b>	<b>0,57</b> <b>[0,41; 0,79];</b> <b>&lt;0,001</b>
Soziale Funktion	289	149 (51,6)	85,0	144	63 (43,8)	57,0	0,80 [0,59; 1,08]; 0,123

Skala	Pom+LD-DEX			HD-Dex			HR [95 %-KI]; p-Wert*
	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	
Kognitive Funktion	289	155 (53,6)	85,0	144	64 (44,4)	58,0	0,78 [0,58; 1,05]; 0,091
Finanzielle Schwierigkeiten	289	68 (23,5)	n. e.	144	24 (16,7)	346,0	0,86 [0,53; 1,37]; 0,510
EORTC QLQ-MY20							
<b>Zukunftsperspektiven</b>	289	121 (41,9)	<b>127,0</b>	144	54 (37,5)	<b>66,0</b>	<b>0,66</b> [0,47; 0,91]; <b>0,009</b>
<b>Körperbild</b>	289	103 (35,6)	<b>203,0</b>	144	47 (32,6)	<b>109,0</b>	<b>0,68</b> [0,48; 0,96]; <b>0,027</b>
EQ-5D							
<b>Utility Index Score**</b>	289	100 (34,6)	<b>240,0</b>	144	41 (28,5)	<b>162,0</b>	<b>0,69</b> [0,48; 1,00]; <b>0,048</b>

\*p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem *Log-Rank*-Test

\*\*deutsche Populationsgewichtung

**Ergebnis fett** = signifikanter Unterschied, Vorteil zugunsten von Pom+LD-Dex

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015q)

Ein signifikanter Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich in den QLQ-C30-Skalen Physische Funktion, Rollenfunktion und Emotionale Funktion, sowie in den QLQ-MY20-Skalen Zukunftsperspektiven und Körperbild und zusätzlich auch für den EQ-5D *Utility Index Score*. Das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung in den Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktion und Emotionale Funktion sowie der QLQ-MY20-Skala „Zukunftsperspektiven“ konnte im Pom+LD-Dex-Arm um mehr als ein Drittel gesenkt werden (HR jeweils < 0,67). Für keine der untersuchten Skalen fand sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im HD-Dex-Arm.

Um zusätzlich die absolute Veränderung der Lebensqualität zu bewerten, wurde ein *Mixed Model (Random Intercept/Slope Model)* analysiert. Hierbei gingen der *Intercept* und die Zeit (Zyklus) als zufällige Variablen, die Behandlungsgruppe als fester (*Fixed*) Effekt und die Interaktion Behandlungsgruppe\*Zyklus in das Modell ein. Werte bis einschließlich Zyklus 8 wurden in dem Modell berücksichtigt. Spätere Zyklen gingen nicht in dieses Modell ein, da nur für die ersten 8 Zyklen mehr als zehn Patienten in jeweils einem der beiden Arme vorhanden waren. Eine Sensitivitätsanalyse bei der die fehlenden Werte ersetzt wurden, wurde zusätzlich durchgeführt (Celgene Europe Limited, 2015i).

In Tabelle 4-49 wird die Veränderung der Lebensqualität über die Zeit in beiden Armen bzgl. der *LS-Means Changes from Baseline* (Mittelwert der Veränderung zur *Baseline* anhand der Kleinste-Quadrate-Methode) verglichen.

Ein positiver Wert bedeutet, dass sich der Lebensqualitätswert im Pom+LD-Dex-Arm schneller erhöht, bzw. weniger schnell verringert als im HD-Dex-Arm. Hierbei ist zu beachten, dass eine Erhöhung der Werte in der Regel eine Verbesserung (↑) und lediglich für die Skala Finanzielle Schwierigkeiten eine Verschlechterung (↓) bedeutet. Dies ist jeweils durch Pfeilsymbole in der Tabelle markiert.

Tabelle 4-49: *LS-Means* des *Mixed Model* für die Veränderung der Lebensqualität (PRO-Population)

Studie	Skala	<i>LS Means</i> (Veränderungen zur <i>Baseline</i> ) [95 %-KI]; p-Wert*		Differenz° der <i>LS Means</i> [95 %-KI]; p-Wert*
		Pom+LD-Dex	HD-Dex	
EORTC QLQ-C30				
MM-003	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität ↑	-1,644 [-3,776; 0,488] 0,1301	-7,803 [-11,479; -4,127] <0,0001	<b>6,160</b> <b>[1,914; 10,405];</b> <b>0,0046</b>
	Physische Funktion ↑	-3,780 [-6,105; -1,454] 0,0016	-12,617 [-16,577; -8,656] <0,0001	<b>8,837</b> <b>[4,245; 13,428];</b> <b>0,0002</b>
	Rollenfunktion ↑	-4,323 [-7,237; -1,409] 0,0038	-13,844 [-18,865; -8,824] <0,0001	<b>9,521</b> <b>[3,719; 15,324];</b> <b>0,0014</b>
	Kognitive Funktion ↑	-3,979 [-6,154; -1,803] 0,0004	-11,561 [-15,361; -7,761] <0,0001	<b>7,582</b> <b>[3,203; 11,962];</b> <b>0,0007</b>
	Emotionale Funktion ↑	-0,084 [-2,258; 2,091] 0,9395	-8,299 [-11,994; -4,603] <0,0001	<b>8,215</b> <b>[3,929; 12,501];</b> <b>0,0002</b>
	Soziale Funktion ↑	-4,092 [-6,919; -1,266] 0,0047	-9,582 [-14,350; -4,815] <0,0001	5,490 [-0,049; 11,029]; 0,0521
	Finanzielle Schwierigkeiten ↓	-2,947 [-5,220; -0,675] 0,0112	-1,263 [-5,221; 2,695] 0,5306	-1,684 [-6,250; 2,882]; 0,4686
EORTC QLQ-MY20				
MM-003	Zukunftsperspektiven ↑	7,345 [5,000; 9,690]; <0,0001	-0,527 [-4,546; 3,493]; 0,7968	<b>7,872</b> <b>[3,220; 12,524];</b> <b>0,0010</b>
	Körperbild ↑	1,829 [-1,006; 4,664]; 0,2051	-3,893 [-8,529; 0,743]; 0,0995	<b>5,723</b> <b>[0,289; 11,156];</b> <b>0,0391</b>

Studie	Skala	LS Means (Veränderungen zur <i>Baseline</i> ) [95 %-KI]; p-Wert*		Differenz <sup>o</sup> der LS Means [95 %-KI]; p-Wert*
		Pom+LD-Dex	HD-Dex	
EQ-5D				
MM-003	<i>Utility Index Score</i> ↑	-0,030 [-0,055; -0,006] 0,0166	-0,091 [-0,133; -0,049] <0,0001	<b>0,061</b> <b>[0,012; 0,109];</b> <b>0,0147</b>

\*p-Wert des t-Tests

<sup>o</sup> Die Differenz der Veränderungen unter Pom+LD-Dex vs. HD-Dex wird dargestellt. Ein positiver Wert bei Parametern mit ↑ bedeutet, dass sich die Lebensqualität/Funktionalität unter Pom+LD-Dex mehr verbessert bzw. weniger verschlechtert als unter HD-Dex. Für Parameter mit ↓ ist die Interpretation umgekehrt.

**Ergebnis fett: = signifikanter Unterschied**

↑ Für diese Parameter indiziert ein höherer Score eine höhere Funktionalität/bessere Lebensqualität (Score zwischen 0 und 100; bzw. für den EQ-5D zwischen -0,2 und 1)

↓ Für diesen Parameter indiziert ein höherer Score eine schlechtere Lebensqualität (Score zwischen 0 und 100)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015d)

Im Pom+LD-Dex-Arm zeigten sich signifikante Vorteile bzgl. der Veränderungen zur *Baseline* in den folgenden acht Skalen bzw. Scores: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion (alle QLQ-C30), Zukunftsperspektiven, Körperbild (QLQ-MY20) und des EQ-5D *Utility Index Score*. Die Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung der fehlenden Werten bestätigte diese Ergebnisse (Celgene Europe Limited, 2015e). Die Ergebnisse der einzelnen Items des EQ-5D sind angehängt (Celgene Europe Limited, 2015c).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm in dieser Studie einen deutlich positiveren Verlauf zahlreicher Lebensqualitätsparameter aufweisen als die Patienten im HD-Dex-Arm. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war im Pom+LD-Dex-Arm in sechs Skalen gegenüber dem HD-Dex-Arm signifikant verlängert und das Risiko einer Verschlechterung entsprechend signifikant reduziert. Die mittleren Veränderungen zur *Baseline* zeigten im Pom+LD-Dex-Arm in acht von zehn Skalen einen signifikant besseren Verlauf gegenüber dem HD-Dex-Arm. HD-Dex-Patienten profitierten in keiner Skala gegenüber Pom+LD-Dex-Patienten.

## Patientengruppe B

Für die **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzendimension Lebensqualität Folgendes feststellen: Es ist davon auszugehen, dass auch BSC-Maßnahmen, selbst wenn sie nicht mit zielgerichteten Anti-Myelom-Wirkstoffen kombiniert werden (was in dieser Form, wie ausgeführt, im therapeutischen Alltag in der Regel nicht zutrifft), eine Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten verursachen können. Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch BSC können z. B. durch folgende Faktoren entstehen:

- Transfusionen: Der Patient muss in die Praxis oder Klinik
- Hospitalisierung (z. B. aufgrund von Infektionen)
- langwierige intravenöse Applikation von z. B. Bisphosphonaten (z. B. 2 h für 90 mg Pamidronat) (Mehta et al., 2010)
- Nebenwirkungen, z. B. Schmerzmittel, Bisphosphonate oder Transfusionen (Abschnitt 4.3.1.3.1.4)

Des Weiteren würde das Absetzen jeglicher zielgerichteter Therapie durch das dann rapide fortschreitende Myelom in der dann nur noch kurzen Zeit bis zum bald eintretenden Tod zu einem krankheitsbedingten Absinken der Lebensqualität führen, u. a. aufgrund vermehrter Osteolysen/Frakturen, Anämie, Schmerzen, Hyperkalzämie, bzw. Infektionen. Auch die psychologischen Folgen des Wissens darum, dass keine weitere Therapie der lethalen Erkrankung möglich ist, kann die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen.

Auch wenn sich ein Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC in der Nutzendimension Lebensqualität aufgrund der vorliegenden Informationen nicht quantifizieren lässt, so ist doch davon auszugehen, dass angesichts der potenten Anti-Myelom-Wirkung von Pomalidomid bei handhabbaren Nebenwirkungen und vor dem Hintergrund der verbesserten Lebensqualität gegenüber HD-Dex auch im Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC eine Verbesserung, zumindest aber ein längerer Erhalt der Lebensqualität durch Pom+LD-Dex zu erwarten sein dürfte.

Insgesamt ist bemerkenswert, dass unter Pom+LD-Dex die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu HD-Dex einhergeht. Dies wird auch in folgenden Publikationen dokumentiert (Song et al., 2015, Weisel et al., 2015).

Es ist hierbei noch anzumerken, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Lebensqualität ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und wird auch so wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Die EORTC QLQ-C30, -MY20 und EQ-5D-Fragebögen sind in deutscher Sprache verfügbar, validiert und gängig gebräuchlich. Es handelt sich um PROs und die darin erhobenen Parameter sind für den therapeutischen Alltag relevant. Für den EQ-5D wurden die deutschen Populationsgewichte verwendet um den *Utility Index* zu berechnen. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten

zum Endpunkt Lebensqualität geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Sicherheitsendpunkte sind unerwünschte Ereignisse und die EORTC QLQ-MY20-Skala Nebenwirkungen der Behandlung.

##### 4.3.1.3.1.4.1 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 4-50: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MM-003	<p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE):</u> Anzahl (%) der Studienteilnehmer mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 1 UE</li> <li>• mind. 1 SUE</li> <li>• mind. 1 zum Absetzen des Studien-AM führendem UE</li> <li>• Tod <math>\leq 30</math> Tage nach letzter Dosis Studien-AM</li> <li>• mind. 1 UE <math>\geq</math>CTC Grad 3-4</li> </ul> <p>Zusätzlich wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sekundäre Primärmalignome</li> </ul> <p>und alle UE dargestellt, die in einem Studienarm bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer mit einem Schweregrad (CTC<sup>4</sup>) von 3 oder 4 auftraten oder bereits im Studienbericht als UE von besonderem Interesse klassifiziert waren. Diese waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie<sup>1</sup></li> <li>• Anämie<sup>1</sup></li> <li>• Thrombopenie<sup>1</sup></li> <li>• Febrile Neutropenie<sup>1</sup></li> <li>• Leukopenie<sup>1</sup></li> <li>• Pneumonie<sup>1</sup></li> <li>• Allgemeine körperliche Gesundheitsverschlechterung<sup>1</sup></li> <li>• Fatigue<sup>1</sup></li> <li>• Asthenie<sup>1</sup></li> <li>• Hyperglykämie<sup>1</sup></li> <li>• Knochenschmerzen<sup>1</sup></li> <li>• Rückenschmerzen<sup>1</sup></li> <li>• Dyspnoe<sup>1</sup></li> <li>• Hämatopoetische Leukopenie<sup>2,3</sup></li> <li>• Infektionen<sup>2,3</sup></li> <li>• Hämatopoetische Thrombopenie<sup>2,3</sup></li> <li>• Akutes Nierenversagen<sup>2,3</sup></li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperglykämie/neuer Diabetes Mellitus<sup>2,3</sup></li> <li>• Kardiale Arrhythmie<sup>2,3</sup></li> <li>• Hämorrhagie<sup>2,3</sup></li> <li>• Hämodynamisches Ödem, Erguss und Hypervolämie<sup>3</sup></li> <li>• Depression und Suizid/Selbstverletzung<sup>2,3</sup></li> <li>• Venöses thromboembolisches Ereignis<sup>2,3</sup></li> <li>• Hämatoetische Zytopenie bei &gt;1 Zelltyp<sup>2,3</sup></li> <li>• Periphere Neuropathie<sup>3</sup></li> <li>• Arteriell thromboembolisches Ereignis<sup>2,3</sup></li> <li>• Linsentörung<sup>3</sup></li> <li>• Muskelschwäche<sup>3</sup></li> <li>• Unspezifisches gefäßassoziertes arterielles und venöses thromboembolisches Ereignis<sup>2,3</sup></li> </ul>

<sup>1</sup> Preferred Term (PT) gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 14.0 kodiert.

<sup>2</sup> Standardised MedDRA Queries (SQM) gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 14.0 kodiert.

<sup>3</sup> UE von besonderem Interesse entsprechend des Studienberichts (siehe Tabelle 14.3.2.16.3)

<sup>4</sup> Die Schwere der unerwünschten Ereignisse wurde nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCI CTC) (Version 4.0) klassifiziert.

*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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Datenschnitt</b>						
<b>UE (gültig für alle Kategorien)</b>						
1. September 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten erhoben und gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 14.0 kodiert. Die dargestellten Daten entstammen dem aktuellsten Datenschnitt des 1. September 2013.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben in Studienprotokoll, Studienbericht und den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist das Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Außerdem ist zu beachten, dass die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm durch die längere progressionsfreie Zeit länger beobachtet wurden, was ebenfalls zu einer Verzerrung bzgl. der Häufigkeit des Auftretens von UE führen kann. Aus diesem Grund wurde zusätzlich zu den Häufigkeiten auch noch die Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen UE analysiert.

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

### **Patientengruppe A**

Im Folgenden werden alle unerwünschten Ereignisse berichtet, die bezogen auf den Schweregrad 3-4 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind. Zudem werden die im Studienbericht als *Adverse Events of Special Interest* (UE von besonderem Interesse) gekennzeichneten Ereignisse tabellarisch dargestellt. Außerdem wird die Häufigkeit sekundärer Primärmalignome gezeigt.

Für die unerwünschten Ereignisse werden alle Patienten in den Analysen dargestellt, die wurden die UE bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen. Im Falle eines Behandlungswechsels der Patienten im HD-Dex-Arm wurden die UE maximal bis zum letzten Tag vor dem Behandlungswechsel in die Analyse eingeschlossen.

In Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 sind die Häufigkeiten der UE dargestellt. Hierbei ist zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse im Pom+LD-Dex-Arm ungefähr doppelt so lang wie im HD-Dex-Arm war. Die mediane Beobachtungszeit für UE (bis Progression, Tod oder Behandlungswechsel) lag bei 14,9 Wochen im Pom+LD-Dex-Arm und bei 8,0 Wochen im HD-Dex-Arm, wodurch die Ergebnisse bzgl. der UE Häufigkeiten zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms verzerrt sind.

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

Tabelle 4-52: Übersicht über Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI];	ARR [95 %-KI];
MM-003							
Mind. 1 UE	300	297 (99,0)	150	149 (99,3)	0,664 [0,069; 6,442]; 1,0000	0,997 [0,979; 1,014];	-0,003 [-0,021; 0,014];
Mind. 1 SUE	300	190 (63,3)	150	81 (54,0)	1,471 [0,988; 2,190]; 0,0659	1,173 [0,989; 1,392];	0,093 [-0,003; 0,190];
Mind. 1 zum Absetzen des Studien-AM führen- des UE	300	33 (11,0)	150	16 (10,7)	1,035 [0,550; 1,947]; 1,0000	1,031 [0,587; 1,813];	0,003 [-0,057; 0,064];
Tod ≤30 d nach letzter Dosis Studien-AM	300	44 (14,7)	150	22 (14,7)	1,000 [0,575; 1,740]; 1,0000	1,000 [0,623; 1,604];	0,000 [-0,069; 0,069];
Mind. 1 UE CTC Grad 3-4	300	262 (87,3)	150	128 (85,3)	1,185 [0,673; 2,087]; 0,5590	1,023 [0,946; 1,108];	0,020 [-0,048; 0,088];

OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, ARR: Absolute Risk Reduction

\*p-Wert basierend auf einem Fisher's Exact Test

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015p)

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Pom+LD-Dex 99,0 vs. HD-Dex 99,3 %) beobachtet. Sowohl der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC Grad 3-4 (87,3 vs. 85,3 %) als auch der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten (11,0 vs. 10,7 %), war in beiden Armen etwa gleich hoch. Hierbei ist zu beachten, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm das UE zum Absetzen der Pomalidomid-Therapie führte. In den anderen Fällen wurde lediglich die LD-Dex-Therapie beendet, so dass tatsächlich die Rate der Patienten mit einem UE, welches zum Absetzen der Pomalidomid-Behandlung führte (8,7 %), geringer war als die entsprechende Rate im HD-Dex-Arm (10,7 %). Der Unterschied war nicht signifikant.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (63,3 vs. 54,0 %) war in der Interventionsgruppe nicht signifikant erhöht. Der Anteil jener Teilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, war gleich groß (14,7 vs. 14,7 %).

Bzgl. keiner der genannten Kategorien, gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen, was vor allem vor dem Hintergrund des unterschiedlich langen Beobachtungszeitraums bemerkenswert ist.

In Tabelle 4-53 werden die einzelnen UE dargestellt. Hierbei wurden alle UE mit einem Schweregrad von 3 oder 4 ausgewählt, die in einem Studienarm bei mindestens 5 % der Studienteilnehmer auftraten oder bereits im Studienbericht als UE von besonderem Interesse klassifiziert waren. Zusätzlich werden sekundäre Primärmalignome dargestellt.

Für diese UE wird die absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Um zusätzlich die unterschiedliche Beobachtungsdauer zu berücksichtigen, wurde eine Analyse für die UE durchgeführt, die die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ermittelt (Cox-Regression) und daraus die „*cause-specific*“ *Hazard Ratio* für den Behandlungseffekt dargestellt. Die Ereignisse Tod und Progression wurden hierbei als konkurrierende Ereignisse betrachtet. Die Ereigniszeit der Patienten wurde also zum Zeitpunkt der Progression oder des Todes zensiert, wenn zuvor das untersuchte UE noch nicht aufgetreten war.

Das *Hazard Ratio* ist dann der Quotient der Risiken, solch ein UE im jeweiligen Behandlungsarm vor Progression oder Tod zu bekommen. Ein *Hazard Ratio* kleiner 1 bedeutet, dass das Risiko, ein entsprechendes UE zu bekommen, im Pom+LD-Dex-Arm geringer ist. Siehe Putter et al. für eine ausführliche Erklärung der Analyse mit konkurrierenden Ereignissen (*competing risk analysis*, (Putter et al., 2007)). Das *Hazard Ratio* und der *Log-Rank-Test* für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE werden ebenfalls in der Tabelle 4-53 dargestellt. Nur bzgl. der sekundären Primärmalignome (SPM) wurde die Progression nicht als konkurrierendes Ereignis betrachtet, da auch SPMs nach der Progression berücksichtigt werden sollten.

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

Tabelle 4-53: Detailübersicht der Unerwünschten Ereignisse (CTC Grad 3-4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>o</sup>
MM-003								
Neutropenie	300	146 (48,7)	150	26 (17,3)	<b>4,521</b> [2,799; 7,304]; <b>&lt;0,0001</b>	<b>2,808</b> [1,943; 4,058]	<b>0,313</b> [0,230; 0,396]	<b>3,82</b> [2,36; 6,17]; <b>&lt;0,001</b>
Anämie	300	98 (32,7)	150	58 (38,7)	0,770 [0,512; 1,157]; 0,2096	0,845 [0,652; 1,094]	-0,060 [-0,154; 0,034]	<b>0,66</b> [0,45; 0,96]; <b>0,029</b>
Thrombopenie	300	67 (22,3)	150	39 (26,0)	0,818 [0,519; 1,290]; 0,4104	0,859 [0,610; 1,210]	-0,037 [-0,121; 0,048]	0,80 [0,52; 1,24]; 0,316
Febrile Neutropenie	300	28 (9,3)	150	0	<b>n. a.</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>n. a.</b>	<b>0,093</b> [0,060; 0,126]	<b>n. a.</b> <b>0,002</b>
Leukopenie	300	27 (9,0)	150	5 (3,3)	<b>2,868</b> [1,082; 7,606]; <b>0,0314</b>	<b>2,700</b> [1,061; 6,870]	<b>0,057</b> [0,013; 0,100]	2,35 [0,90; 6,16]; 0,072
Pneumonie	300	42 (14,0)	150	12 (8,0)	1,872 [0,954; 3,673]; 0,0668	1,750 [0,950; 3,224]	0,060 [0,001; 0,119]	1,09 [0,51; 2,34]; 0,823
Allgemeine körperliche Gesundheitsverschlechterung	300	24 (8,0)	150	12 (8,0)	1,000 [0,486; 2,059]; 1,0000	1,000 [0,514; 1,944]	0,000 [0,053; 0,053]	0,73 [0,29; 1,84]; 0,503

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

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>o</sup>
Fatigue	300	16 (5,3)	150	9 (6,0)	0,883 [0,381; 2,047]; 0,8280	0,889 [0,402; 1,964]	-0,007 [-0,052; 0,039]	0,68 [0,25; 1,85]; 0,451
Asthenie	300	11 (3,7)	150	10 (6,7)	0,533 [0,221; 1,284]; 0,1618	0,550 [0,239; 1,266]	-0,030 [-0,075; 0,015]	0,46 [0,16; 1,27]; 0,125
Hyperglykämie	300	12 (4,0)	150	11 (7,3)	0,527 [0,227; 1,223]; 0,1715	0,545 [0,246; 1,207]	-0,033 [-0,081; 0,014]	<b>0,41</b> <b>[0,17; 0,97];</b> <b>0,037</b>
Knochenschmerzen	300	22 (7,3)	150	7 (4,7)	1,617 [0,675; 3,875]; 0,3154	1,571 [0,687; 3,595]	0,027 [-0,018; 0,071]	1,72 [0,57; 5,15]; 0,330
Rückenschmerzen	300	16 (5,3)	150	6 (4,0)	1,352 [0,518; 3,529]; 0,6466	1,333 [0,533; 3,338]	0,013 [-0,027; 0,054]	0,76 [0,28; 2,05]; 0,588
Dyspnoe	300	15 (5,0)	150	8 (5,3)	0,934 [0,387; 2,255]; 1,0000	0,938 [0,407; 2,162]	-0,003 [-0,047; 0,040]	0,46 [0,17; 1,26]; 0,122
Hämatopoetische Leukopenie	300	168 (56,0)	150	28 (18,7)	<b>5,545</b> <b>[3,467; 8,870];</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>3,000</b> <b>[2,117; 4,252]</b>	<b>0,373</b> <b>[0,289; 0,457]</b>	<b>4,47</b> <b>[2,81; 7,12];</b> <b>&lt;0,001</b>

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

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>o</sup>
Infektionen	300	98 (32,7)	150	37 (24,7)	1,482 [0,952; 2,307]; 0,0824	1,324 [0,958; 1,830]	0,080 [-0,007; 0,167]	0,97 [0,62; 1,51]; 0,899
Hämatopoetische Thrombopenie	300	74 (24,7)	150	41 (27,3)	0,870 [0,558; 1,358]; 0,5673	0,902 [0,650; 1,252]	-0,027 [-0,113; 0,060]	0,92 [0,60; 1,41]; 0,705
Akutes Nierenversagen	300	24 (8,0)	150	11 (7,3)	1,099 [0,523; 2,308]; 0,8543	1,091 [0,549; 2,167]	0,007 [-0,045; 0,058]	0,97 [0,40; 2,33]; 0,938
Hyperglykämie/neuer Diabetes Mellitus	300	22 (7,3)	150	14 (9,3)	0,769 [0,381; 1,549]; 0,4654	0,786 [0,414; 1,491]	-0,020 [-0,075; 0,035]	0,57 [0,27; 1,19]; 0,130
Kardiale Arrhythmie	300	19 (6,3)	150	7 (4,7)	1,381 [0,567; 3,362]; 0,5285	1,357 [0,583; 3,157]	0,017 [-0,027; 0,060]	0,92 [0,36; 2,36]; 0,857
Hämorrhagie	300	10 (3,3)	150	6 (4,0)	0,828 [0,295; 2,322]; 0,7886	0,833 [0,309; 2,249]	-0,007 [-0,044; 0,031]	0,94 [0,25; 3,58]; 0,932
Hämodynamisches Ödem, Erguss und Hy- pervolämie	300	7 (2,3)	150	6 (4,0)	0,573 [0,189; 1,737]; 0,3735	0,583 [0,200; 1,705]	-0,017 [-0,052; 0,019]	0,92 [0,18; 4,77]; 0,918

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

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>o</sup>
Depression und Suizid/Selbstverletzung	300	6 (2,0)	150	5 (3,3)	0,592 [0,178; 1,972]; 0,5180	0,600 [0,186; 1,934]	-0,013 [-0,046; 0,019]	<b>0,25</b> <b>[0,07; 0,96];</b> <b>0,033</b>
Venöses thromboembolisches Ereignis	300	5 (1,7)	150	0	n. a. 0,1746	n. a.	0,017 [0,002; 0,031]	n. a. 0,281
Hämatopoetische Zytopenie bei >1 Blutzelltyp	300	5 (1,7)	150	2 (1,3)	1,254 [0,240; 6,542]; 1,0000	1,250 [0,245; 6,368]	0,003 [-0,020; 0,027] 1,0000	1,57 [0,17; 14,27]; 0,685
Periphere Neuropathie	300	5 (1,7)	150	2 (1,3)	1,254 [0,240; 6,542]; 1,0000	1,250 [0,245; 6,368]	0,003 [-0,020; 0,027]	0,66 [0,11; 3,91]; 0,644
Arteriell-thromboembolisches Ereignis	300	3 (1,0)	150	0	n. a. 0,5541	n. a.	0,010 [-0,001; 0,021]	n. a. 0,481
Linsenstörung	300	2 (0,7)	150	0	n. a. 0,5546	n. a.	0,007 [-0,003; 0,016]	n. a. 0,561
Muskelschwäche	300	2 (0,7)	150	5 (3,3)	<b>0,195</b> <b>[0,037; 1,015];</b> <b>0,0440</b>	<b>0,200</b> <b>[0,039; 1,019]</b>	<b>-0,027</b> <b>[-0,057; 0,003]</b>	<b>0,13</b> <b>[0,02; 0,68];</b> <b>0,005</b>
Unspezifisches gefäßassoziiertes arterielles und venöses thromboembolisches Ereignis	300	0	150	2 (1,3)	n. a. 0,1106	n. a.	0,013 [-0,005; 0,032]	n. a. 0,157

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

Unerwünschte Ereignisse	Pom+LD-Dex		HD-Dex		Behandlungseffekt Pom+LD-Dex vs. HD-Dex			
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert*	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert°
Sekundäres Primär- malignom (SPM)^	300	6 (2,0)	150	1 (0,7)	3,039 [0,363; 25,462]; 0,4329	3,000 [0,364; 24,693]	0,013 [-0,007; 0,034]	2,66 [0,32; 22,30] 0,347

OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio, ARR: Absolute Risk Reduction

\*p-Wert basierend auf einem Fisher's Exact Test

°p-Wert basierend auf einem Log-Rank Test

^Sekundäre Primärmalignome wurde auch in die Analyse aufgenommen, wenn sie erst nach der Progression auftraten

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015b, Celgene Europe Limited, 2015o)

Bei Studienteilnehmern, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, wurden signifikant häufiger Neutropenien (48,7 vs. 17,3 %), febrile Neutropenien (9,3 vs. 0,0 %), Leukopenien (9,0 vs. 3,3 %) und hämatopoetische Leukopenien (56,0 vs. 18,7 %) der Grade 3 und 4 beobachtet. Es ist anzumerken, dass eine Leukopenie in den meisten Fällen auf eine Verringerung der Zahl der neutrophilen Granulozyten, also eine Neutropenie, zurückzuführen ist. Bei den genannten UE handelt es sich um hämatologische Ereignisse, die in erster Linie Laborparameter und deshalb nicht direkt für den Patienten spürbar sind.

Bei Studienteilnehmern, die mit HD-Dex behandelt wurden, wurden signifikant häufiger eine Muskelschwäche (0,7 vs. 3,3 %) der Grade 3 und 4 beobachtet.

Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezogen auf die Häufigkeit der CTC Grad 3-4 UE.

In beiden Armen entwickelten 2,0 % der Studienteilnehmer im Pom+LD-Dex-Arm und 0,7 % der Patienten im HD-Dex-Arm bis zum 1. September 2013 mindestens ein sekundäres Primärmalignom (SPM). Es gibt bislang – insbesondere vor dem Hintergrund der multiplen Vortherapien der Patienten – keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Pomalidomid und der Entstehung von SPM.

Betrachtet man die Analyse (*Hazard Ratio*) für die Zeit bis zum Auftreten, die nicht durch die unterschiedlich lange Beobachtungszeit verzerrt ist, so ergeben sich folgende Resultate.

Die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm hatten ein signifikant erhöhtes Risiko eine Neutropenie, eine febrile Neutropenie bzw. eine hämatopoetische Leukopenie der Grade 3-4 zu bekommen. Das Risiko, eine Anämie, eine Hyperglykämie, eine Depression und Suizid/Selbstverletzung oder eine Muskelschwäche der Grade 3-4 zu bekommen, war im HD-Dex-Arm signifikant erhöht.

Periphere Neuropathie, eine für Patienten oft sehr belastende Nebenwirkung, wird durch Pom+LD-Dex nicht in relevantem Maß induziert. Auch bei Langzeitgabe wurden keine kumulativen Toxizitäten dokumentiert.

In dieser Analyse, die die unterschiedliche Dauer des Beobachtungszeitraums berücksichtigt, zeigten sich im HD-Dex-Arm noch zusätzlich zur Muskelschwäche signifikante Nachteile bzgl. der UE Anämie, Hyperglykämie und Depression und Suizid/Selbstverletzung.

### **Patientengruppe B**

Für die **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzendimension Sicherheit Folgendes feststellen:

Man darf nicht davon ausgehen, dass eine palliative, rein BSC-basierte Behandlung ohne zielgerichtete Substanzen, keine unerwünschten Nebenwirkungen hätte. Auch wenn keine randomisierte, kontrollierte Studie für den Vergleich Pom+LD-Dex vs. BSC vorliegt und die

Bandbreite potenzieller BSC-Maßnahmen sehr groß ist, so lässt sich doch am Beispiel einiger der beim Multiplen Myelom am häufigsten eingesetzten Supportivmaßnahmen zeigen, dass auch diese mit unerwünschten Ereignissen und Belastungen für den Patienten einhergehen:

- Wachstumsfaktoren (G-CSF): Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Husten, Fieber, Atemnot, Kapillarlecksyndrom, Risiko für Thrombosen (AMGEN Europe B.V., 2014, AMGEN GmbH, 2013, Snowden et al., 2011)
- Erythrozytentransfusionen: Transfusionsrisiken (Infektionen, hämolytische Transfusionsreaktion durch Verwechslung von Blutkonserven), Eisenüberladung (Porter und Garbowski, 2014, Cohn, 2015)
- Schmerzmittel: z. B. Schläfrigkeit, Verwirrung, Verstopfung (Mehta et al., 2010)
- Bisphosphonate: Osteonekrose des Kiefers (Mehta et al., 2010)
- Nebenwirkungen von Antibiotika/Antiinfektiva zur Infektionsprophylaxe

Zusammenfassend zeigt sich, dass BSC-Maßnahmen eine große Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen hervorbringen. Dazu kommt, dass diese, wie die genannten Beispiele veranschaulichen, überwiegend für den Patienten direkt spürbar sind, während die hauptsächlichen Nebenwirkungen von Pomalidomid hämatologischer Art und dadurch Laborparameter sind, die für den Patienten in der Regel nicht spürbar/belastend sind. Auch wenn sich mangels direkter vergleichender Daten ein Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC in der Nutzendimension Sicherheit nicht quantifizieren lässt, so ist zumindest von keinem zusätzlichen Schaden durch Pom+LD-Dex vs. BSC auszugehen.

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt Sicherheit ist für den deutschen Versorgungskontext relevant und die darin enthaltenen Parameter werden auch wie in der Studie im therapeutischen Alltag erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt Sicherheit geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

#### **4.3.1.3.1.4.2 EORTC QLQ-MY20: Nebenwirkungen der Behandlung – RCT**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)

Studie	Operationalisierung
MM-003	<u>Nebenwirkungen gemäß Patientenfragebögen:</u> Erhebung am Tag 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>Skala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-MY20</li> </ul>

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: MM-003	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End- punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Datenschnitt</b>						
<b>EORTC QLQ-MY20</b>						
1. März 2013	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zu den Nebenwirkungen der Behandlung gemäß Patientenfragebogen EORTC QLQ-MY20 wurden unverblindet erhoben. Ergebnisse zu den Patientenfragebögen sind im Studienbericht nicht enthalten. Für dieses Dossier wurde der für diese Daten aktuellste Datenstand zum 1. März 2013 analysiert. Die untersuchte Population ist die PRO-Population (*Patient Reported Outcome*) und beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die Studienmedikation bekamen und mindestens einen erfassten Wert für einen der Patientenfragebögen haben.

Die Adhärenzrate (definiert als die Anzahl von Patienten mit auswertbaren Patientenfragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer („Rücklaufquote“)), ist in beiden Armen hoch und unterscheidet sich nicht maßgeblich (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, S. 122 ff. für weitere Details).

Die Ergebnisse der Patientenfragebögen sind also aufgrund der hohen Adhärenz sowohl aussagekräftig als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt für diesen Endpunkt nicht zu einer Verzerrung, da die Patientenfragebögen nur bis zur Progression bzw. bis zum Behandlungswechsel (im Falle eines Behandlungswechsels ohne Progression auf Basis der IDMC-Empfehlung, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) in die Analyse eingingen.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung gemäß der Patientenfragebögen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6 bereits dargestellt, so ist auch hier anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität/Nebenwirkungen hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (European Medicines Agency (EMA), 2014d) (siehe S. 124). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts und der hohen Adhärenz in beiden Studienarmen sind diese Daten aussagekräftig.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung gemäß der Patientenfragebögen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Patientengruppe A**

Die Nebenwirkungen der Behandlung wurden durch den krankheitsspezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogen jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 28 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bzw. Zeitpunkt der Progression erhoben. Für die visiten-basierten Analysen (Tabelle 4-58) wurden alle Fragebögen, die beim Studienabbruch eines Patienten zwischen zwei geplanten Auswertungszeitpunkten ausgefüllt wurden, dem nächsten geplanten Auswertungszeitpunkt zugeordnet. Dies ermöglicht, dass auch diese Informationen in die Analyse eingehen.

### **Klinische Relevanz**

Die klinische Relevanz der Veränderungen für die Nebenwirkungen der Behandlung (*Minimum Clinically Important Difference* (MCID)) wurde anhand des Standardfehlers des Mittelwerts (*Standard Error of Mean*, SEM) der *Baseline*-Werte beurteilt (Wyrwich et al., 1999). Dieses Verfahren zur Bestimmung der klinischen Relevanz wurde für Patienten mit Multiplem Myelom für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 bereits in der Vergangenheit verwendet (Dimopoulos et al., 2013b).

Die Berechnung der MCIDs auf Basis von Daten aus der eigenen Studie ist ein gebräuchlicher und adäquater Ansatz (Sonneveld et al., 2013). Um die Validität und Repräsentativität dieser MCID zu bewerten wird im Folgenden zusätzlich ein Vergleich mit den in der Literatur und in weiteren Studien zum Multiplen Myelom verwendeten MCIDs für die Nebenwirkungen der Behandlung dargestellt.

In der folgenden Tabelle 4-56 werden die berechneten MCIDs aus den folgenden Studien/Publicationen dargestellt:

- MM-003: die im Dossier dargestellte Studie. MCID Berechnung auf Basis des SEM, bzw.  $\frac{1}{2}$  STD (Celgene Europe Limited, 2015h).
- MM-015: MCID aus der in Dimopoulos et al. 2013 dargestellten Studie (Dimopoulos et al., 2013b) mit 459 Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom.
- MM-020: In der Studie CC-5013-MM-020 (FIRST) wurden insgesamt 1.623 Patienten mit neu diagnostiziertem und nicht-transplantablem Myelom untersucht (Celgene Europe Limited, 2013a). Auch die Darstellung dieser MCID erfolgte auf Basis unternehmenseigener Daten.
- Petrucci et al: Daten aus einer Studie mit 258 Myelom-Patienten aus der zweiten und dritten Behandlungslinie (Petrucci et al., 2014).

Weiterhin wird noch die kleinstmögliche Veränderung pro Skala in der Tabelle angegeben. Dies ist die kleinste Änderung im Skalenwert, die möglich ist, wenn nur ein Item der Skala um eine Stufe verändert wird und alle anderen Items identisch ausgefüllt werden. Dies ermöglicht die verschiedenen MCIDs in Relation zu setzen und zu sehen, ob Unterschiede in den MCIDs überhaupt zu unterschiedlichen Ergebnissen führen würden. Die kleinstmögliche Veränderung pro Skala berechnet sich aus der Anzahl der Skalen und der Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item (Item Range).

In der folgenden Tabelle werden die verwendeten MCIDs in der MM-003 und weitere MCIDs in der Literatur für die Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ verglichen. In der nachfolgenden Tabelle 4-56 ist die kleinste mögliche Änderung für alle aufgezeigten MCIDs gleichermaßen irrelevant, da keine der MCIDs in diesem Fall überschritten wird. Die nächstgrößte mögliche Änderung (+6,67 Punkte) würde die MCID von MM-015 überschreiten, nicht aber die anderen MCIDs. Ein Beispiel zur Veranschaulichung dieser Thematik findet sich auf S. 115.

Tabelle 4-56: MCIDs für Nebenwirkungen der Behandlung gemäß EORTC QLQ-MY20 (MM-003 und Literatur)

Skala	Anzahl Items	Item Range <sup>o</sup>	MM-003	MM-015	MM-020	Petrucci et al.	Kleinste mögliche Änderung
<b>EORTC QLQ-MY20</b>							
Nebenwirkungen der Behandlung	10	4	8	6	7	8	3,33

n. a.: nicht angegeben in der Publikation;

<sup>o</sup> Anzahl der Antwortmöglichkeiten pro Item

Quelle: siehe detaillierte Auflistung oben

Gemäß Tabelle 4-56 macht es also für die Analyse keinen Unterschied, ob der Wert 7 oder 8 als MCID bei Nebenwirkungen der Behandlung gewählt wird. Ein Wert von 6 (siehe MM-015) würde in beiden Armen zu einer vermutlich höheren Anzahl Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung der Nebenwirkungen führen.

Die aus der MM-003 ermittelte MCID liegt in einer vergleichbaren Größenordnung mit den MCIDs aus der Literatur. Allerdings liegen diese direkt in der Nähe eines Änderungsschrittes (6,66 Punkte), so dass bereits kleine Änderungen in der MCID zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnten. Dies ist allerdings in beiden Armen gleich, so dass keine der beiden Behandlungsgruppen hierdurch eindeutig bevor- oder benachteiligt wird.

## Ergebnisse

Im Folgenden wird die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20-Skala Nebenwirkungen der Behandlung (Tabelle 4-57) und die absolute Veränderung (*LS-Means Changes from Baseline*) dieser Skala (Tabelle 4-58) dargestellt.

Um zu analysieren welche Therapie die Erhöhung der Belastung durch Nebenwirkungen am längsten verzögert, wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung analysiert. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde als eine Überschreitung der skalenspezifischen MCID von 8 Punkten definiert. Ein *Hazard Ratio* kleiner 1 bedeutet hier, dass das Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung unter HD-Dex erhöht ist im Vergleich zu Pom+LD-Dex. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wird in der Tabelle der Vollständigkeit halber berichtet. Es ist dabei zu beachten, dass diese Kaplan-Meier Berechnungen durch die jeweils konkurrierenden Ereignisse (*Competing Risks*) Progression und Tod unter Vorbehalt zu betrachten sind und primär die *Hazard Ratios* zu interpretieren sind.

Tabelle 4-57: Mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)

Skala	Pom+LD-DEX			HD-Dex			HR [95 %-KI]; p-Wert*
	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Tage, median)	
EORTC QLQ-MY20							
Nebenwirkungen der Behandlung ↓	289	143 (49,5)	<b>89,0</b>	144	63 (43,8)	<b>71,0</b>	<b>0,72</b> <b>[0,53; 0,97];</b> <b>0,026</b>

\*p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem *Log-Rank*-Test

Ergebnis fett: = signifikanter Unterschied

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015q)

Um zusätzlich die absolute Veränderung der Belastung durch die Nebenwirkungen zu bewerten, wurde ein *Mixed Model (Random Intercept/Slope Model)* analysiert. Hierbei gingen der *Intercept* und die Zeit (Zyklus) als zufällige Variablen, die Behandlungsgruppe als fester (*Fixed*) Effekt und die Interaktion Behandlungsgruppe\*Zyklus in das Modell ein. Werte bis einschließlich Zyklus 8 wurden im Modell berücksichtigt. Spätere Zyklen gingen nicht in dieses Modell ein, da nur für die ersten acht Zyklen mehr als zehn Patienten jeweils in beiden Armen vorhanden waren. Eine Sensitivitätsanalyse bei der die fehlenden Werte ersetzt wurden, wurde zusätzlich durchgeführt (Celgene Europe Limited, 2015i).

In Tabelle 4-58 wird die Veränderung der Nebenwirkungen über die Zeit in beiden Armen bzgl. der *LS-Means Changes from Baseline* (Mittelwert der Veränderung zur *Baseline* anhand der Kleinste-Quadrate-Methode) verglichen. Ein negativer Wert bedeutet, dass sich die Belastung durch die Nebenwirkungen im Pom+LD-Dex-Arm im Vergleich zum HD-Dex-Arm mehr verringert, bzw. weniger stark erhöht. Somit sind negative Werte zugunsten von Pom+LD-Dex.

Tabelle 4-58: *LS-Means* des *Mixed Model* für die Veränderung der Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)

Studie	Skala	<i>LS Means</i> (Veränderungen zur <i>Baseline</i> ) [95 %-KI]; p-Wert*		Differenz <sup>o</sup> der <i>LS Means</i> [95 %-KI]; p-Wert*
		Pom+LD-Dex	HD-Dex	
EORTC QLQ-MY20				
MM-003	<b>Nebenwirkungen der Behandlung</b> ↓	4,113 [2,705; 5,521]; <0,0001	7,750 [5,420; 10,081]; <0,0001	<b>-3,638</b> [-6,357; -0,918]; <b>0,0089</b>

\*p-Wert des t-Tests

<sup>o</sup>Die Differenz der Veränderungen unter Pom+LD-Dex vs. HD-Dex wird dargestellt. Ein negativer Wert bedeutet, dass sich die Lebensqualität durch Nebenwirkungen unter HD-Dex mehr verschlechtert als unter Pom+LD-Dex (im Vergleich zur *Baseline*).

**Ergebnis fett = signifikanter Unterschied**

↓Für Nebenwirkungen der Behandlung indiziert ein höherer Score ein höheres Ausmaß an Nebenwirkungen (Score zwischen 0 und 100)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015d)

In beiden Analysen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war signifikant länger für diese Patienten und die Belastung durch Nebenwirkungen verschlechterte sich für die Patienten unter HD-Dex signifikant mehr im Vergleich zur *Baseline* als für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm. Die Sensitivitätsanalyse mit Ersetzung der fehlenden Werten bestätigte diese Ergebnisse (Celgene Europe Limited, 2015e).

*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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Der Endpunkt EORTC QLQ-MY20: Nebenwirkungen der Behandlung ist für den deutschen Versorgungskontext relevant. Der EORTC QLQ-MY20 ist in deutscher Sprache verfügbar, validiert, ein PRO und ein für den therapeutischen Alltag hochrelevanter Aspekt wird darin erhoben. Insofern sind die in der Studie MM-003 generierten Daten zum Endpunkt EORTC

QLQ-MY20: Nebenwirkungen der Behandlung geeignet, vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einen Nutzen von Pom+LD-Dex zu zeigen. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sie in einem repräsentativen Patientenkollektiv erhoben wurden.

### Zusammenfassung Sicherheit:

#### **Patientengruppe A**

Für die vergleichsweise gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex vs. HD-Dex in **Patientengruppe A** spricht:

- dass für vier UE der Grade 3-4 (Anämie, Hyperglykämie, Depression und Suizid/Selbstverletzung, Muskelschwäche) ein signifikant erhöhtes Risiko (*Hazard Rate*) unter HD-Dex besteht, während nur für drei UE der Grade 3-4 (Neutropenie, febrile Neutropenie, hämatopoetische Leukopenie) ein signifikant erhöhtes Risiko (*Hazard Rate*) unter Pom+LD-Dex besteht, wobei Letztere wiederum 1.) für den Patienten nicht direkt spürbar sind und 2.) sich mit Dosisreduktionen und –unterbrechungen gut handhaben ließen,
- dass der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten (11,0 vs. 10,7 %) in beiden Armen trotz der unterschiedlich langen Beobachtungszeit beinahe identisch war. Hierbei ist zu beachten, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm das UE zum Absetzen der Pomalidomid-Therapie führte. In den anderen Fällen wurde lediglich die LD-Dex Therapie beendet, so dass tatsächlich die Rate der Patienten mit einem UE, das zum Absetzen der Pomalidomid-Behandlung führte (8,7 %), geringer war als der entsprechende prozentuale Anteil im HD-Dex-Arm (8,7 % vs. 10,7 %),
- dass Pom+LD-Dex keine periphere Neuropathie in relevantem Ausmaß induziert und auch bei längerfristiger Gabe keine kumulativen Toxizitäten dokumentiert wurden
- und dass die Nebenwirkungen der Behandlung von den Patienten laut dem Patientenfragebogen QLQ-MY20 als weniger schwerwiegend im Pom+LD-Dex-Arm beurteilt wurden.

#### **Patientengruppe B**

Für die **Patientengruppe B** ist zu sagen, dass auch BSC-Maßnahmen eine große Bandbreite für den Patienten direkt spürbarer Nebenwirkungen hervorbringen. Genannt seien beispielhaft die Nebenwirkungen von Wachstumsfaktoren (u. a. Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Husten, Atemnot), Transfusionen (z. B. Infektionen, Transfusionsreaktionen, Eisenüberladung), Schmerzmitteln (Schläfrigkeit, Verwirrung, Verstopfung) oder Antiinfektiva. Diese sind oft für den Patienten direkt spürbar, während die hauptsächlichen Nebenwirkungen von Pomalidomid hämatologischer Art und dadurch Laborparameter sind, die für den Patienten nicht unbedingt spürbar/belastend sind. Auch wenn sich mangels direkter vergleichender Daten ein Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC in der Nutzendimension Sicherheit nicht quantifizieren lässt, so ist zumindest von keinem zusätzlichen Schaden durch Pom+LD-Dex vs. BSC

in der Patientengruppe B auszugehen. Zudem ist anzumerken, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

#### 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 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.*

Für alle dargestellten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zum Datenschnitt des 1. September 2013 durchgeführt. Diese Endpunkte wurden sowohl für die im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation, Anzahl vorheriger Myelomtherapien, zytogenetische Risikogruppe, als auch für das Durie-Salmon-Stadium zur *Baseline* (als Merkmal für den Schweregrad der Erkrankung) und die geografische Region analysiert. Die Subgruppenmerkmale Durie-Salmon-Stadium zur *Baseline* und geografische Region wurden aufgrund der Modulanforderungen hinzugefügt (Abschnitt 4.2.5.5) und wurden nicht im Studienprotokoll präspezifiziert.

Die Trennpunkte für die quantitativen Merkmale (Alter, vorherige Myelomtherapien) wurden entsprechend der prä-spezifizierten Definitionen im Studienprotokoll gewählt. Eine Einteilung zur geografischen Region ist in der Studienplanung nicht erfolgt. Diese wurde nachträglich wie folgt erstellt:

- Nordamerika und Australien (77 Patienten)
- Nord- und Mitteleuropa (248 Patienten)
- Südeuropa und Russland (130 Patienten)

und ist im Abschnitt 4.2.5.5 im Detail erläutert.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden in Tabelle 4-59 bis Tabelle 4-62 dargestellt. Die Operationalisierung der Endpunkte wurde entsprechend der primären Operationalisierung im Studienbericht gewählt. Für die Endpunkte aus den Patientenfragebögen (nicht im Studienbericht enthalten) wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung als Operationalisierung gewählt, da diese im Gegensatz zu den *Mixed Models* (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) bereits die klinische Relevanz in der Analyse mit enthält.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte PFS, OS, TTP, Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien, Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien

	PFS <sup>4</sup>	OS	TTP <sup>5</sup>	Ansprechrate nach IMWG-Kriterien	Ansprechrate nach EBMT-Kriterien
<b>Alter</b> (≤75 J, >75 J)	0,291	<b>0,046</b>	0,264	0,496	0,569
<b>Krankheitspopulation<sup>1</sup></b> (1, 2, 3)	0,456	0,710	0,625	0,683	0,981
<b>Vorherige Myelomtherapien</b> (2, >2)	0,924	0,418	0,822	0,969	0,970
<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,913	0,216	0,890	0,780	0,904
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b> ( <i>High Risk</i> <sup>2</sup> , <i>Non-High Risk</i> <sup>3</sup> )	0,225	0,208	0,426	0,545	0,946
<b>Durie-Salmon Stadium an Baseline</b> (I, II, III)	0,957	0,501	0,911	0,556	0,664
<b>Region</b> (Nordamerika und Australien, Nord- und Mitteleuropa, Südeuropa und Russland)	0,646	0,642	0,676	0,563	0,564

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

<sup>1</sup> Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

<sup>2</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

<sup>3</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 17p13 oder 4p16/14q32 (Untergruppe von *High Risk*)

<sup>4</sup> Entsprechend dem primären Endpunkt, d. h. basierend auf den IMWG Kriterien und der Zensierung gemäß der EMA (Prüfarzt-Bewertung)

<sup>5</sup> Analog dem primären Endpunkt, d. h. basierend auf den IMWG Kriterien und der Zensierung gemäß der EMA (Prüfarzt-Bewertung)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Interaktionstests der Morbiditätsendpunkte aus den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20

	EORTC QLQ-C30								EORTC QLQ-MY20
	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetitlosigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Krankheitssymptome
<b>Alter</b> (≤75 J, >75 J)	0,310	0,643	0,303	0,523	<b>0,1997</b>	0,706	0,516	0,385	0,646
<b>Krankheitspopulation<sup>1</sup></b> (1, 2, 3)	0,767	0,362	0,853	0,461	0,830	0,840	0,222	0,847	0,785
<b>Vorherige Myelomtherapien</b> (2, >2)	0,671	0,276	0,343	<b>0,044</b>	0,920	0,493	0,682	0,824	0,655
<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,745	0,848	0,850	<b>0,131</b>	0,590	0,890	0,521	<b>0,038</b>	0,871
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b> ( <i>High Risk<sup>2</sup>, Non-High Risk<sup>3</sup></i> )	0,702	0,933	0,985	0,575	0,668	0,339	0,591	0,950	0,807
<b>Durie-Salmon Stadium an Baseline</b> (I, II, III)	0,701	0,437	0,373	0,473	<b>0,052</b>	0,940	0,983	0,765	0,321
<b>Region</b> (Nordamerika und Australien, Nord- und Mitteleuropa, Südeuropa und Russland)	<b>0,184</b>	0,566	0,789	0,228	0,411	0,254	0,577	0,854	0,227

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

<sup>1</sup> Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

<sup>2</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

<sup>3</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 17p13 oder 4p16/14q32 (Untergruppe von *High Risk*)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015m)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests der Lebensqualitätsendpunkte aus den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 und EQ-5D *Utility Index Score*

	EORTC QLQ-C30							EORTC QLQ-MY20	EQ-5D	
	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	Physische Funktion	Rollenfunktion	Kognitive Funktion	Emotionale Funktion	Soziale Funktion	Finanzielle Schwierigkeiten	Zukunftsperspektiven	Körperbild	<i>Utility Index Score</i>
<b>Alter</b> (≤75 J, >75 J)	0,366	0,696	0,534	<b>0,068</b>	0,988	0,933	0,974	0,229	0,717	<b>0,108</b>
<b>Krankheits-Population<sup>1</sup></b> (1, 2, 3)	0,381	0,414	0,596	0,709	0,592	0,760	0,823	0,627	0,883	<b>0,151</b>
<b>Vorherige Myelomtherapien</b> (2, >2)	0,993	0,388	0,750	<b>0,112</b>	<b>0,111</b>	0,444	0,981	0,839	0,331	0,771
<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,779	0,518	0,596	0,409	0,769	0,660	<b>0,083</b>	0,491	0,952	0,723
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b> ( <i>High Risk<sup>2</sup></i> , <i>Non-High Risk<sup>3</sup></i> )	0,341	0,853	0,889	0,609	0,690	0,565	0,490	0,264	0,493	0,573
<b>Durie-Salmon Stadium an Baseline</b> (I, II, III)	0,607	0,901	0,509	0,329	0,607	0,976	0,869	0,335	0,518	0,413
<b>Region</b> (Nordamerika und Australien, Nord- und Mitteleuropa, Südeuropa und Russland)	<b>0,042</b>	<b>0,095</b>	<b>0,154</b>	0,645	0,461	0,555	0,725	0,743	<b>0,048</b>	0,555

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

1 *Gruppe 1*: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2*: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten. *Gruppe 3*: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

2 Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

3 Jegliche zytogenetische Anomalie in 17p13 oder 4p16/14q32 (Untergruppe von *High Risk*)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015m)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheitsendpunkte

	Unerwünschte Ereignisse					EORTC QLQ- MY20
	Mind. 1 UE	Mind. 1 UE Grad 3 oder 4	Mind. 1 SUE	Mind. 1 zum Abset- zen des Studien- AM füh- rendes UE	Tod ≤30 d nach letzter Dosis Studien- AM	Neben- wirkungen der Be- handlung
<b>Alter</b> (≤75 J, >75 J)	0,999	0,263	0,426	0,978	0,952	0,650
<b>Krankheitspopulation<sup>1</sup></b> (1, 2, 3)	0,999	0,424	0,666	0,999	0,755	0,665
<b>Vorherige Myelom- therapien</b> (2, >2)	0,976	0,937	0,781	0,978	0,545	0,616
<b>Geschlecht</b> (m, w)	0,978	0,897	0,979	0,942	0,903	0,628
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b> ( <i>High Risk<sup>2</sup>, Non-High Risk<sup>3</sup></i> )	0,968	0,581	0,487	0,864	0,348	0,623
<b>Durie-Salmon Stadium an Baseline</b> (I, II, III)	1,000	0,817	0,284	0,621	0,440	0,506
<b>Region</b> (Nordamerika und Austra- lien, Nord- und Mitteleu- ropa, Südeuropa und Russland)	1,000	0,555	0,642	0,280	0,586	0,780

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

<sup>1</sup>Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib.

Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten.

Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

<sup>2</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 13q14, 17p13, 4p16/14q32 oder 14q32/16q23

<sup>3</sup> Jegliche zytogenetische Anomalie in 17p13 oder 4p16/14q32 (Untergruppe von *High Risk*)

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015l)

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests <0,2), die detaillierten Ergebnisse vorgestellt. Dies ist bei den klinischen Endpunkten für die Wirksamkeit (PFS, OS, TTP, Ansprechen) und die Sicherheitsendpunkte nur für OS nach Alter der Fall.

Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen des Endpunkts OS nach Alter

Studie MM-003	Sub- gruppe	Pom+LD-Dex			HD-Dex			HR [95 %-KI]
		Anzahl Patienten (ITT)	Anzahl (%) gestorbener Studien- teilnehmer ITT	OS (Wo, median)	Anzahl Patienten (ITT)	Anzahl (%) gestorbe- ner Stu- dien- teilnehmer ITT	OS (Wo, median)	
OS	Alter							
	≤75 J	278	162 (58,3)	56,1	141	90 (63,8)	37,3	0,77 [0,60; 1,00]
	>75 J	24	14 (58,3)	67,3	12	11 (91,7)	18,1	0,32 [0,14; 0,73]

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Quelle:(Celgene Europe Limited, 2015j)

Nur für eine Kombination (OS nach Alter) wurde ein p-Wert kleiner 0,2 bei den klinischen Endpunkten für die Wirksamkeit (PFS, OS, TTP, Ansprechen) und den Sicherheitsendpunkten beobachtet. Hierbei wurde für beide Altersgruppen ein deutlicher Vorteil für den Pom+LD-Dex-Arm beobachtet. In der Subgruppe der Patienten bis 75 Jahre lag ein knapp nicht signifikantes Ergebnis vor ( $p=0,051$ ), wobei zu beachten ist, dass für die Analyse zum Datenschnitt 1. September 2013 bereits eine hohe Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms vorlag (Abschnitt 4.3.1.3.1.1) und dass die Studie nicht für Analysen in Subgruppen gepowert war. Ein Einfluss des Alters auf den Behandlungseffekt bzgl. anderer Endpunkte wurde nicht gefunden. In den Subgruppenanalysen zum Datenschnitt der primären Analyse (7. September 2012) wurde ebenfalls keine Effektmodifikation des Alters auf das Gesamtüberleben gefunden ( $p=0,335$ , (Celgene Europe Limited, 2013d, Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013c)).

Die Hinweise auf eine Effektmodifikation der verschiedenen Subgruppen bei den durch Patientenfragebögen erhobenen Endpunkten werden in Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patientenfragebögen bzgl. Morbidität

Studie: MM-003	Subgruppe	Pom+LD-Dex		HD-Dex		HR [95 %-KI]
		Anzahl Patienten	Anzahl Pa- tienten mit klinisch relevanter Verschlech- terung	Anzahl Patienten	Anzahl Pa- tienten mit klinisch rele- vanter Ver- schlechtere- rung	
Fatigue	Region					
	Nordamerika/Australien	46	28 (60,9)	29	10 (34,5)	1,20 [0,58; 2,49]
	Nord-/Mitteleuropa	168	107 (63,7)	76	43 (56,6)	0,76 [0,53; 1,09]
	Südeuropa/Russland	75	31 (41,3)	39	18 (46,2)	0,57 [0,32; 1,04]
Dyspnoe	Vorherige Myelomtherapien (Anzahl)					
	2	15	5 (33,3)	8	5 (62,5)	0,43 [0,12; 1,51]
	>2	274	149 (54,4)	136	45 (33,1)	1,26 [0,90; 1,76]
Dyspnoe	Geschlecht					
	männlich	171	84 (49,1)	83	23 (27,7)	1,46 [0,92; 2,32]
	weiblich	118	70 (59,3)	61	27 (44,3)	0,83 [0,53; 1,31]
Insomnie	Alter					
	≤75 Jahre	266	98 (36,8)	133	58 (43,6)	0,44 [0,32; 0,62]
	>75 Jahre	23	16 (69,6)	11	6 (54,5)	0,91 [0,35; 2,37]
Insomnie	Durie-Salmon Stadium an <i>Baseline</i>					
	I	20	12 (60,0)	12	2 (16,7)	1,23 [0,26; 5,71]
	II	91	42 (46,2)	32	15 (46,9)	0,66 [0,36; 1,20]
	III	170	54 (31,8)	99	46 (46,5)	0,37 [0,25; 0,56]
Diarrhoe	Geschlecht					
	männlich	171	51 (29,8)	83	12 (14,5)	1,07 [0,56; 2,04]
	weiblich	118	34 (28,8)	61	18 (29,5)	0,47 [0,26; 0,86]

Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015k)

Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Patientenfragebögen bzgl. Lebensqualität

Studie: MM-003	Subgruppe	Pom+LD-Dex		HD-Dex		HR [95 %-KI]
		Anzahl Patienten	Anzahl Pa- tienten mit Verschlechte- rung	Anzahl Patienten	Anzahl Patien- ten mit Ver- schlechterung	
Allgemei- ner Ge- sundheits- zustand/ Lebens- qualität	Region					
	Nordamerika/Australien	46	28 (60,9)	29	7 (24,1)	1,70 [0,74; 3,92]
	Nord-/Mitteleuropa	168	95 (56,5)	76	37 (48,7)	0,79 [0,54; 1,15]
	Südeuropa/Russland	75	35 (46,7)	39	20 (51,3)	0,54 [0,31; 0,96]
Physische Funktion	Region					
	Nordamerika/Australien	46	18 (39,1)	29	9 (31,0)	0,78 [0,35; 1,76]
	Nord-/Mitteleuropa	168	92 (54,8)	76	34 (44,7)	0,76 [0,51; 1,12]
	Südeuropa/Russland	75	31 (41,3)	39	18 (46,2)	0,37 [0,20; 0,69]
Rollen- funktion	Region					
	Nordamerika/Australien	46	27 (58,7)	29	10 (34,5)	0,91 [0,43; 1,92]
	Nord-/Mitteleuropa	168	96 (57,1)	76	39 (51,3)	0,69 [0,47; 1,00]
	Südeuropa/Russland	75	31 (41,3)	39	20 (51,3)	0,47 [0,26; 0,85]
Kognitive Funktion	Alter					
	≤75 Jahre	266	142 (53,4)	133	55 (41,4)	0,85 [0,62; 1,17]
	>75 Jahre	23	13 (56,5)	11	9 (81,8)	0,36 [0,14; 0,91]
Kognitive Funktion	Vorherige Myelomtherapien (Anzahl)					
	2	15	7 (46,7)	8	5 (62,5)	0,29 [0,08; 1,11]
	>2	274	148 (54,0)	136	59 (43,4)	0,83 [0,61; 1,12]
Emotiona- le Funk- tion	Vorherige Myelomtherapien (Anzahl)					
	2	15	6 (40,0)	8	6 (75,0)	0,23 [0,06; 0,85]
	>2	274	116 (42,3)	136	53 (39,0)	0,61 [0,44; 0,85]
Finanziel- le Schwie- rigkeiten	Geschlecht					
	männlich	171	37 (21,6)	83	17 (20,5)	0,63 [0,35; 1,14]
	weiblich	118	31 (26,3)	61	7 (11,5)	1,50 [0,66; 3,43]
Körper- bild	Region					
	Nordamerika/Australien	46	11 (23,9)	29	6 (20,7)	0,59 [0,22; 1,61]
	Nord-/Mitteleuropa	168	73 (43,5)	76	26 (34,2)	0,90 [0,57; 1,42]
	Südeuropa/Russland	75	19 (25,3)	39	15 (38,5)	0,36 [0,18; 0,73]

Studie: MM-003	Subgruppe	Pom+LD-Dex		HD-Dex		HR [95 %-KI]
		Anzahl Patienten	Anzahl Pa- tienten mit Verschlech- terung	Anzahl Patienten	Anzahl Patien- ten mit Ver- schlechterung	
EQ-5D Utility Index Score	Alter					
	≤75 Jahre	266	92 (34,6)	133	34 (25,6)	0,75 [0,50; 1,12]
	>75 Jahre	23	8 (34,8)	11	7 (63,6)	0,41 [0,14; 1,20]
EQ-5D Utility Index Score	Krankheitspopulation <sup>o</sup>					
	Gruppe 1	238	84 (35,3)	117	30 (25,6)	0,79 [0,51; 1,20]
	Gruppe 2	7	1 (14,3)	4	3 (75,0)	n. b.
	Gruppe 3	44	15 (34,1)	23	8 (34,8)	0,60 [0,25; 1,44]

Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung nach Subgruppe als fixem Term.

<sup>o</sup>Gruppe 1: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib.

Gruppe 2: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen ≥PR und Progression innerhalb von 6 Monaten.

Gruppe 3: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach ≥2 Bortezomibzyklen.

n. b. nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Quelle: (Celgene Europe Limited, 2015k)

Hinweise auf eine Effektmodifikation ( $p < 0,2$ ) traten überdurchschnittlich selten auf. In den meisten Fällen lag auch in diesen Subgruppen ein numerischer Behandlungsvorteil des Pom+LD-Dex-Arm vor. Wenige Ausnahmen waren entweder

- die, für den deutschen Versorgungskontext nur bedingt relevante Region Nordamerika (bzgl. Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und Fatigue),
- Endpunkte für die in der Gesamtpopulation bei der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung kein Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex gezeigt werden konnte (Dyspnoe, Finanzielle Schwierigkeiten, Diarrhoe),
- oder Subgruppen, die aufgrund der Fallzahl nicht aussagekräftig sind (Durie Salmon Grad I mit ≤20 Patienten pro Arm).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es kein Anzeichen für Effektunterschiede in den untersuchten Subgruppen gibt. Zum einen ist die Anzahl der gefundenen Hinweise und Belege unter Berücksichtigung der Anzahl der durchgeführten Tests seltener als dies statistisch zu erwarten wäre. Für 30 Endpunkte und sieben betrachtete Subgruppenfaktoren (= 210 Interaktionstests) wären im Schnitt 31,5 Hinweise und 10,5 Belege zu erwarten. Tatsächlich aufgetreten sind nur 12 Hinweise und vier Belege. Zum anderen lässt sich bei den gefundenen Hinweisen und Belegen kein inhaltliches Muster erkennen. Die Hinweise und Belege sind über die verschiedenen Endpunkte verteilt, ohne dass ein Endpunkt auffällig häufig vertreten ist. Auch bei den Subgruppen gilt dies. Erwähnen kann man, dass für den Subgruppenfaktor Region zwei Belege für eine Effektmodifikation gefunden wurden. Auch dies ist unter Berücksichtigung der Vielzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen nicht auffällig und für die relevante Region Nord-/Mitteleuropa liegt immer ein numerischer Vorteil für den Pom+LD-Dex-Arm vor.

Dies bestätigen auch die Subgruppenergebnisse, die für das zuerst eingereichte Dossier für den Datenschnitt zum 7. September 2012 durchgeführt wurden. (Celgene Europe Limited, 2013d, Celgene Europe Limited, 2013b, Celgene Europe Limited, 2013c).

Auch im *CHMP Assessment Report* der EMA für die Endpunkte PFS und OS für den Datenschnitt 7. September 2012 heißt es hierzu: *“PFS and OS analyses were consistently favourable for Pom+LD-dex group in all subgroups”* (PFS und OS-Analysen zeigten durchgehend Vorteile für den Pom+LD-Dex-Arm in allen Subgruppen) (European Medicines Agency (EMA), 2013).

#### 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.*

Der medizinische Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, soll untersucht werden. Als Zielparameter werden patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit* berücksichtigt.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie hierbei wie folgt bestimmt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für IMNOVID<sup>®</sup> [...] ist, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes (nachfolgend definiert als **Patientengruppe A**)
- für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: Best Supportive Care (nachfolgend definiert als **Patientengruppe B**)

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

Dieser Einschätzung kann der pU nicht folgen, da im Anwendungsgebiet von Pomalidomid nur Pomalidomid als zweckmäßig angesehen werden kann (siehe detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1). Zudem ist anzumerken, dass die

Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering und damit vernachlässigbar ist (Abschnitt 4.2.1).

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro den Zusatznutzen aber gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wird in der **Patientengruppe A** eine randomisierte Studie von Pom+LD-Dex gegen HD-Dex diskutiert. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass hoch-dosiertes Dexamethason sowohl für alle Patienten im Anwendungsgebiet adäquat ist und weiterhin über die stärkste Evidenz im Anwendungsgebiet verfügt (siehe Modul 3.1.2.). Es war vor der Zulassung von Pomalidomid für die Patienten im Anwendungsgebiet mindestens gleichermaßen (oder besser) geeignet als andere zugelassene Therapien. Somit ist hoch-dosiertes Dexamethason der am besten für eine zielgerichtete Therapie geeignete Wirkstoff, und der Nutzen von Pomalidomid wird in diesem Nutzendossier gegenüber hoch-dosiertem Dexamethason diskutiert.

Weiterhin wurde vom G-BA der Vergleich von Pom+LD-Dex vs. Best Supportive Care (BSC) bei denjenigen Patienten gefordert, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (**Patientengruppe B**). Eine umfassende systematische Literaturrecherche ergab weder eine direkt vergleichende Studie gegen BSC noch Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu BSC. Die vom G-BA definierte BSC-Population ist im deutschen Versorgungsalltag nicht in relevanter Häufigkeit vertreten, bzw. entsprechen diese Patienten nach Einschätzung des pU auch nicht der eigentlichen Zielpopulation von Pomalidomid (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2 für weitere Details).

Da der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen aber gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wird ein Vergleich auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der MM-003 durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid zu der aktuell nicht mehr in relevantem Ausmaß existierenden Patientengruppe B zu zeigen. Hieraus können Anhaltspunkte im Hinblick auf den Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die betrachteten Nutzendimensionen sind *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit* mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Primärer Endpunkt der betrachteten Studie MM-003 war das *Progressionsfreie Überleben*. Die Studie war ebenfalls für den Endpunkt *Gesamtüberleben* gepowert, dieser wurde als sekundärer Endpunkt klassifiziert, aber konfirmatorisch in einer hierarchischen Testprozedur unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus geprüft und hat somit die Wertigkeit eines ko-primären Endpunkts.

Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Ansprechen (gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien), Zeit bis zur Progression, Klinisches Ansprechen, Symptomlast gemäß Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20, Lebensqualität gemäß Skalen des EORTC QLQ-C30, -MY20 sowie des EQ-5D *Utility Index Scores* und unerwünschte Ereignisse. Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da eine einzelne RCT die Grundlage der Nutzenbewertung bildet.

## Mortalität

### **Patientengruppe A**

Für die Kombination von Pomalidomid mit LD-Dexamethason wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Zum Zeitpunkt der primären Analyse (7. September 2012) ergab sich für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm eine Verringerung des Sterberisikos um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ; Medianes Überleben: Pom+LD-Dex: nicht erreicht; HD-Dex: 34 Wochen). Für den letzten Datenschnitt (1. September 2013; mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten) lag das mediane Überleben im Pom+LD-Dex-Arm bei 56,9 Wochen (13,1 Monate) und im HD-Dex-Arm bei 35,3 Wochen (8,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92];  $p = 0,009$ ). Dies entspricht einer Verlängerung um 21,6 Wochen (5,0 Monate). Allerdings sind beide Ergebnisse zuungunsten von Pom+LD-Dex verzerrt da bereits 29 % bzw. 56 % der Patienten im HD-Dex-Arm in der jeweiligen Analyse von einer Pomalidomid-Therapie profitierten.

Um für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren, wurden auf Basis des *Two-stage Modells* von Latimer (Latimer et al., 2013) und mittels des *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modells (Robins und Tsiatis, 1991) Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Modellrechnungen bestätigen, dass das mediane Gesamtüberleben im HD-Dex-Arm vermutlich im Bereich von 5-6 Monaten und somit der Behandlungsvorteil bzgl. der Verlängerung des Gesamtüberlebens von Pom+LD-Dex im Bereich von 7-8 Monaten liegt.

### **Patientengruppe B**

Auch für die **Patientengruppe B** ist von einer deutlichen Risikoreduktion des Versterbens durch Pom+LD-Dex gegenüber BSC auszugehen, der Überlebensvorteil dürfte hier stärker ausgeprägt sein als im Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex. Myelom-Patienten hatten vor Einführung wirksamer Therapien (einzige Therapieoption: BSC ohne zielgerichtet wirksame Substanzen) ein medianes Gesamtüberleben von 6 Monaten ab Erstdiagnose. Pom+LD-Dex führt nach median fünf Vortherapien zu einem medianen Gesamtüberleben von 13,1 Monaten.

## Morbidität

### **Patientengruppe A**

Bezogen auf den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Progressionsfreie Überleben der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war in der finalen PFS-Analyse (Datenstand 7. September 2012) gegenüber jenen der Kontrollgruppe im Median um 7,7 Wochen (15,7 vs. 8,0 Wochen) verlängert. Die hiermit assoziierte relative Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,001$ ), war statistisch signifikant und kann als therapeutisch relevant angesehen

hen werden. Die Auswertung zum Zeitpunkt 1. September 2013 bestätigte den Vorteil für Pom+LD-Dex in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben nach Prüfarzt-Bewertung (17,3 vs. 8,4 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62];  $p < 0,001$ ).

Auch die Zeit bis zur Progression der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war zum Datenstand 7. September 2012 gegenüber jenen des Kontrollarms statistisch signifikant verlängert und mit einer relativen Risikoreduktion für das Auftreten einer Progression um 58 % verbunden (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,56];  $p < 0,001$ ). Zum Auswertungszeitpunkt 1. September 2013 unterschied sich die Zeit bis zur Progression nach Prüfarzt-Bewertung weiterhin signifikant mit einer Risikoreduktion von 51 % (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61];  $p < 0,001$ ).

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit von Pom+LD-Dex gegenüber einer Behandlung mit HD-Dex.

Das *Gesamtansprechen gemäß den IMWG-Kriterien* war in der Interventionsgruppe zum Auswertungszeitpunkt 7. September 2012 mehr als viermal höher als im HD-Dex-Arm (16,6 vs. 3,9 %; OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03; 11,61];  $p < 0,001$ ). Bei keinem Studienteilnehmer wurde ein stringentes komplettes Ansprechen beobachtet. Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erreichten jedoch häufiger ein komplettes und ein sehr gutes partielles Ansprechen als jene des Kontrollarms (0,3 vs. 0,0 % und 1,3 vs. 0,7 %).

Das *Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien* bestätigt die Daten aus der Auswertung des Ansprechens gemäß den IMWG-Kriterien. Das Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien war zum Auswertungszeitpunkt 7. September 2012 im Interventionsarm mehr als viermal höher als im Kontrollarm (14,9 vs. 3,3 %; OR [95 %-KI]: 5,18 [2,01; 13,35];  $p < 0,001$ ).

Zum Auswertungszeitpunkt 1. September 2013 war das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien im Interventionsarm knapp dreimal höher als im Kontrollarm (32,1 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ), gemäß EBMT-Kriterien ebenfalls (29,5 vs. 10,5 %; OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35];  $p < 0,001$ ).

Bezogen auf den Endpunkt *Klinisches Ansprechen* zeigte sich zum 1. September 2013 ein Vorteil für die Therapie mit Pom+LD-Dex. Signifikant mehr Studienteilnehmer des Interventionsarms profitierten von einer Verbesserung des *ECOG Performance Status* als jene der Kontrollgruppe (20,9 vs. 11,8 %; OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48];  $p = 0,019$ ). Auch bzgl. der Verbesserung der *Knochenschmerzen* gemäß QLQ-C30 profitierten mehr Studienteilnehmer des Pom+LD-Dex-Arms als jene der Kontrollgruppe (33,4 vs. 24,2 %; OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant für den *Fisher's Exact Test* ( $p = 0,052$ ) während sowohl alle untersuchten Maße für den Behandlungsvorteil (*Odds Ratio*, *Risk Ratio* und *Absolute Risk Reduction*) einen signifikanten Unterschied zeigen (Konfidenzintervall beinhaltet nicht den Null-Effekt) als auch der Barnard's Test ( $p = 0,435$ ) einen signifikanten Behandlungsvorteil für Pom+LD-Dex zeigt (Anmerkung: Der Barnard's Test ist dem *Fisher's Exact Test* in diesem Fall (2x2 Feldertafel) überlegen und hat mehr *Power* (Teststärke) (Mehta und Senchaudhuri, 2003)).

Ein signifikanter Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome zeigte sich in der QLQ-C30-Skala Insomnie (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,65];  $p < 0,001$ ). Für die Skala Obstipation war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm signifikant kürzer als im HD-Dex-Arm (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,24; 2,75];  $p = 0,002$ ).

### **Patientengruppe B**

Für die **Patientengruppe B** ist aufgrund der nachgewiesenen potenten Anti-Myelomwirkung von Pom+LD-Dex und den gezeigten Vorteilen gegenüber HD-Dex, welches selbst ebenfalls eine zielgerichtete, aktive Therapie ist, von einem noch ausgeprägteren Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex vs. BSC bezüglich der Endpunkte PFS, TTP und Ansprechen auszugehen. Das Therapieziel einer BSC ist nicht das Erzielen einer Remission, sondern nur noch eine Behandlung der Symptome. Ohne Einschluss zielgerichtet gegen das Myelom wirksamer Substanzen können dementsprechend weder ein Ansprechen noch eine verlängerte Progressionsfreie Zeit erzielt werden. Pomalidomid als zielgerichtete Substanz muss deshalb bezüglich der oben genannten Endpunkte gegenüber BSC noch deutlichere Vorteile erbringen als gegenüber HD-Dex.

### Lebensqualität

#### **Patientengruppe A**

Die Lebensqualität wurde anhand einzelner Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, des krankheitsspezifischen QLQ-MY20-Fragebogens und mittels des EuroQoL EQ-5D-Fragebogens jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 28 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs bzw. Zeitpunkt der Progression erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war im Studienverlauf über alle Zyklen für alle drei Erhebungsinstrumente hoch und war in beiden Gruppen vergleichbar.

Für den Datenschnitt zum 1. März 2013 war die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm in sechs von zehn Skalen (QLQ-C30: Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) statistisch signifikant verlängert. Für keine Skala ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des HD-Dex-Arms.

Die mittleren Veränderungen zur *Baseline* zeigten im Pom+LD-Dex-Arm in acht von zehn Skalen eine signifikante Verbesserung (QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) während im HD-Dex-Arm für keine einzige Skala ein signifikanter Vorteil vorlag.

## Patientengruppe B

Auch BSC-Maßnahmen können die Lebensqualität beeinträchtigen, so dass in der **Patientengruppe B** für den Vergleich von Pom+LD-Dex vs. BSC aufgrund der nachgewiesenen Vorteile gegenüber HD-Dex, welches wiederum eine aktive Therapie darstellt, ebenfalls von einer Verbesserung der Lebensqualität oder zumindest einem Erhalt derselben auszugehen wäre. BSC kann die Lebensqualität beeinträchtigen unter anderem durch Klinik- bzw. Praxisaufenthalte (Hospitalisierung oder Gabe von Transfusionen, i. v.-Applikation), Nebenwirkungen der BSC-Maßnahmen und die nach dem Absetzen jeglicher zielgerichtet wirksamer Substanzen rapide fortschreitenden Krankheitssymptome (Knochenschmerzen, Frakturen, Anämie, Hyperkalzämie, Infektionen u. a.). Diese genannten Faktoren treten unter der oralen Pom+LD-Dex-Therapie nicht oder nur vermindert auf.

### Sicherheit

## Patientengruppe A

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde zum Datenstand 1. September 2013 mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Pom+LD-Dex 99,0 vs. HD-Dex 99,3 %) und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,3 vs. 54,0 %) beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jeweils statistisch nicht signifikant. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC Grad 3-4 war in beiden Gruppen vergleichbar (87,3 vs. 85,3 %), ebenso der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten (11,0 vs. 10,7 %). Hierbei ist zu beachten, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm ein UE zum Absetzen der Pomalidomid-Therapie führte. In den anderen Fällen wurde lediglich die LD-Dex-Therapie beendet, so dass tatsächlich die Rate der Patienten mit einem UE, das zum Absetzen der Pomalidomid-Behandlung führte, geringer war als die Rate der Patienten mit einem entsprechenden UE im HD-Dex-Arm (8,7 vs. 10,7 %). Der Unterschied war nicht signifikant. Der Anteil jener Teilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, war in beiden Gruppen gleich (jeweils 14,7 %).

Bei Studienteilnehmern, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, wurden signifikant häufiger Neutropenien (48,7 vs. 17,3 %), Leukopenien (9,0 vs. 3,3 %), febrile Neutropenien (9,3 vs. 0,0 %) und hämatopoetische Leukopenien (56,0 vs. 18,7 %) der Grade 3 und 4 beobachtet. Es ist anzumerken, dass eine Leukopenie in den meisten Fällen auf eine Verringerung der Zahl der neutrophilen Granulozyten, also eine Neutropenie, zurückzuführen ist. Diese hämatologischen Nebenwirkungen sind mit Dosisreduktionen und/oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar. Für den Patienten ist eine Neutropenie oder Leukopenie nicht direkt spürbar, da es sich hier in erster Linie um einen Laborparameter handelt. Betrachtet man die Analyse (*Hazard Ratio*) für die Zeit bis zum Auftreten eines Unerwünschten Ereignisses, die nicht durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten verzerrt ist, so ergab sich lediglich für Grad 3-4 Neutropenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien ein signifikant erhöhtes Risiko im Pom+LD-Dex-Arm.

Im HD-Dex-Arm trat signifikant häufiger Muskelschwäche der Grade 3-4 auf (0,7 vs. 3,3 %). Betrachtet man hier ebenfalls die Analyse (*Hazard Ratio*) für die Zeit bis zum Auftreten, so ergab sich für die UE Anämie, Hyperglykämie, Depression und Suizid/Selbstverletzung und Muskelschwäche der Grade 3-4 ein signifikant erhöhtes Risiko im HD-Dex-Arm.

Ansonsten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3-4 UE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten des Pom+LD-Dex-Arms bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung gemäß QLQ-MY20.

### **Patientengruppe B**

Auch BSC-Maßnahmen bringen eine große Bandbreite an unerwünschten Nebenwirkungen hervor. Genannt seien beispielhaft die Nebenwirkungen von Wachstumsfaktoren (u. a. Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Husten, Atemnot), Transfusionen (z. B. Infektionen, Transfusionsreaktionen, Eisenüberladung), Schmerzmitteln (Schläfrigkeit, Verwirrung, Verstopfung) oder Antiinfektiva. Diese sind oft für den Patienten direkt spürbar, während die hauptsächlichlichen Nebenwirkungen von Pomalidomid hämatologischer Art und dadurch Laborparameter sind, die für den Patienten nicht unbedingt spürbar/belastend sind. Auch wenn sich mangels direkter vergleichender Daten ein Zusatznutzen von Pom+LD-Dex vs. BSC in der Nutzendimension Sicherheit nicht quantifizieren lässt, so ist zumindest von keinem zusätzlichen Schaden durch Pom+LD-Dex vs. BSC in der **Patientengruppe B** auszugehen.

#### Subgruppen

### **Patientengruppe A**

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren *Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation*<sup>17</sup>, *Anzahl vorheriger Myelomtherapien, zytogenetische Risikogruppe, Durie-Salmon-Stadium* und *geografische Region* für alle dargestellten Endpunkte durchgeführt. Es gab kein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen. Dies bestätigt auch die EMA im *CHMP Assessment Report: “PFS and OS analyses were consistently favourable for Pom+LD-dex group in all subgroups”* (PFS und OS-Analysen zeigten durchgehend Vorteile für den Pom+LD-Dex-Arm in allen Subgruppen) (European Medicines Agency (EMA), 2013).

### **Patientengruppe B**

Für diese Patientengruppe liegen keine randomisierten Studien vor und somit konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Außerdem ist zu beachten, dass wie in Modul 3,

---

<sup>17</sup> *Gruppe 1:* Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2:* Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3:* Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq$ 2 Bortezomibzyklen

Abschnitt 3.1.2 ausführlich erläutert wurde, die Relevanz dieser Patientengruppe im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller rrMM-Patienten) und somit eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe aus Sicht des pUs weder aussagekräftig noch notwendig ist.

#### 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 anwendbar.

Der Vergleichsarm der Zulassungsstudie ist die zu verwendende zweckmäßige Vergleichstherapie und daher wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

###### 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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

**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 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

**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 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studien	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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

*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 4-69: 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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

*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 4-70: 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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

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 anwendbar, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

#### **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 anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

**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 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

**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 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

*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 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

*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 anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

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 anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

#### 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 anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

##### 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 anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

#### 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 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

*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 anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

*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 anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

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

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

#### 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 anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

### 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.*

Für den Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens in der **Patientengruppe A** wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie verwendet, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die hier relevante Studie MM-003 entspricht der Evidenzstufe Ib. Sie vergleicht die Intervention Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) mit hoch-dosiertem Dexamethason (HD-Dex).

Nach Ansicht der Celgene GmbH ist in diesem Anwendungsgebiet lediglich Pomalidomid (IMNOVID®) als zweckmäßig anzusehen (siehe detaillierte Begründung in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1). Pomalidomid hat die beste Evidenz im Anwendungsgebiet. Keine alternative Therapie kommt gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage. Pomalidomid ist auch aufgrund seiner Wirksamkeit eigentlich ein Solist im Anwendungsgebiet, für das vor Einführung von Pomalidomid keine Standardtherapie existierte und in dem seitdem auch keine andere Therapie einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat. Pomalidomid hingegen wird als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet. Aus Sicht der Celgene GmbH kann es somit für Pomalidomid keine zweckmäßige Vergleichstherapie geben. Der G-BA vertritt jedoch die Auffassung, dass verschiedene Wirkstoffe in einer breiter definierten Indikation für Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie zugelassen sind und somit hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen zielgerichteten Therapie zu berücksichtigen sind. Aus diesem Grund wurde von der Celgene GmbH eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, um die am besten geeignete zielgerichtete Therapie unter den vom G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zu identifizieren.

Gemäß den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche verfügt HD-Dex sowohl im Anwendungsgebiet wie auch in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom nach Pomalidomid über die beste Evidenz. HD-Dex stellt damit eine adäquate Wahl dar und ist für alle Patienten mindestens gleichermaßen geeignet als andere zugelassene Substanzen, da es eine etablierte und in ihrer Wirksamkeit auch bei schwer vorbehandelten Patienten anerkannte Therapieoption ist, für die als einzige zielgerichtete Therapie auch Daten aus einer randomisierten kontrollierten Phase III-Studie im Anwendungsgebiet vorliegt. Auch in der weiter gefassten Indikation rezidiviert/refraktäres Multiples Myelom liegen für HD-Dex mehr RCTs vor als für alle anderen vom G-BA gelisteten zielgerichteten Therapien (siehe Erläuterungen in Modul 3, Abschnitt 3.1.2). HD-Dex kommt für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Betracht und war vor der Zulassung von Pomalidomid eine adäquate Wahl. Aufgrund dessen sowie der verfügbaren Evidenz ist HD-Dex für die Patienten im Anwendungsgebiet mindestens gleich (oder besser) geeignet als andere zugelassene zielgerichtete Therapien.

Eine einzelne Studie genügt für einen Nutzenbeleg, wenn sie besondere Qualitätskriterien erfüllt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2015). Diese sind:

- Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens zehn Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ( $p < 0,001$ ).
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

MM-003 erfüllt alle genannten Kriterien. Besonders der hoch signifikante Vorteil ( $p < 0,001$ ) in beiden konfirmatorisch getesteten Endpunkten PFS und OS ist hervorzuheben. Für diese beiden Endpunkte ist der Vorteil konsistent in allen Subgruppen zu finden. Und auch für alle weiteren relevanten Endpunkte sind Subgruppenanalysen durchgeführt worden, die keine Anzeichen auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen lieferten. Hierbei wurden die geografischen Regionen als Teilmengen von Studienzentren definiert. Diese zeigten auch in der Subgruppe „Nord- und Mitteleuropa“, in der Deutschland mit 69 Patienten das zweithäufigste Land war, einen konsistenten Vorteil für Pom+LD-Dex. Die Verwendung von Regionen als Teilmengen von Zentren (siehe Anforderung des IQWiG, 3. Aufzählungspunkt oben) wird auch in der *CHMP Draft Guideline* zur Analyse von Subgruppen in konfirmatorischen Studien als sinnvoll bestätigt, da eine Aufteilung nach einzelnen Zentren oft nicht möglich ist ((European Medicines Agency (EMA), 2014a) bzw. Abschnitt 4.2.5.5).

Weiterhin ist anzumerken, dass die Ergebnisse des Pom+LD-Dex-Arms der Studie MM-003 durch andere Studien mit gleichen Einschlusskriterien gemäß der Zulassung (MM-010/STRATUS und MM-002) bestätigt wurden (MM-010: medianes OS/PFS: 51,5/18,2 Wochen; MM-002: medianes OS/PFS: 71,4/18,2 Wochen). Insgesamt wurden im Rahmen dieser drei Studien bislang 1.019 Patienten mit Pom+LD-Dex behandelt (Richardson et al., 2014, Dimopoulos et al., 2014a).

Die klinische Studie MM-003 wurde anhand des *CONSORT-Statements* (Tabelle 4-77) und der *Cochrane*-Kriterien (Tabelle 4-78) zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse weiterhin bezüglich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, überprüft.

Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, unterschied sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant und ist transparent beschrieben.

Zwar wurde die Studie unverblindet durchgeführt, jedoch wurde das Ansprechen sowie die Progression durch ein *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC, Unabhängiges Komitee zur Beurteilung des Ansprechens) für den Auswertungszeitpunkt 7. September 2012 verblindet verifiziert, um eine verzerrungsfreie Beurteilung der Daten für diesen Datenstand zu gewährleisten.

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso existieren keine sonstigen Anhaltspunkte für eine verzerrende inhaltliche oder formale Darstellung der Ergebnisse auf Studienebene. Die Studie ist daher geeignet, Ergebnisse mit einer hohen Ergebnissicherheit zu liefern. Die endpunktspezifischen und Datenschnitt-spezifischen Verzerrungsaspekte werden im Folgenden diskutiert.

Für den primären Datenschnitt (7. September 2012) liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial für die IRAC-Bewertung des Progressionsfreien Überlebens vor, da diese verblindet durchgeführt wurde und zu diesem Zeitpunkt noch kein Behandlungswechsel vor Progression möglich war. Für die späteren Datenschnitte kann ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da hierfür nur die Prüfarzt-Bewertung vorliegt und die Patienten nach der IDMC-Empfehlung auch vor Progression zu einer Therapie mit Pomalidomid wechseln konnten. Hierbei ist zu beachten, dass der Behandlungswechsel zu Pomalidomid eine Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms erzeugt, da auch der HD-Dex-Arm von Pomalidomid profitiert (Details zur IDMC-Empfehlung, der IRAC-Bewertung und dem Behandlungswechsel siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor, da die Patienten im Kontrollarm nach einer Progression durch Wechsel in eine Begleitstudie (MM-003/C) Pomalidomid erhalten konnten. Dies geschah bei 29 % der Patienten in diesem Arm (Datenstand 7. September 2012). Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt durchgeführten erfolgreichen OS-Analyse empfahl das IDMC, die Behandlung der Patienten des Kontrollarms mit Pomalidomid fortzusetzen.

Bei der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens (1. März 2013) hatten dadurch bereits 53 % der Patienten im Kontrollarm Pomalidomid erhalten, zum Zeitpunkt der aktuellsten Auswertung (1. September 2013) bereits 56 %. Die Verzerrung ist zuungunsten des Pom+LD-Dex-Arms, da hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontrollarm einhergeht und somit der Therapievorteil von Pomalidomid unterschätzt wird. Aus diesen Gründen ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Außerdem wurden statistische Modelle zur Adjustierung dieser einseitigen Verzerrung vorgelegt. Die Tatsache, dass das Gesamtüberleben unverblindet erhoben wurde, hat keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium ist und somit dessen Feststellung frei von jeglicher Subjektivität erfolgt.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch das IRAC verblindet für den Datenschnitt 7. September 2012 erhoben und es liegt deshalb ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Insofern ist auch für den Endpunkt Ansprechen (sowohl gemäß IMWG- als auch EBMT-Kriterien) von einer hohen Ergebnissicherheit für den primären Datenschnitt auszugehen. Für die späteren Datenschnitte kann aufgrund der Prüfarzt-Bewertung ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

Für die Endpunkte Klinisches Ansprechen, Sicherheit und Lebensqualität liegt aufgrund der unverblindeten Erhebung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial und eine mäßige Ergebnissicherheit vor. Diese Endpunkte wurden jedoch maximal bis zur Progression oder bis zum Behandlungswechsel erhoben, so dass hier keine Verzerrung aufgrund eines Behandlungswechsels vorliegen kann. Außerdem ist anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, S. 124).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant und der am meisten geforderte und belastbarste Endpunkt in der Hämatologie und Onkologie. Die Studie MM-003 war auch für den Endpunkt Gesamtüberleben gepowert und dieser wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet. Progression ebenso wie das Ansprechen wurden anhand der etablierten Kriterien der *International Myeloma Working Group* und der *European Group for Blood and Marrow Transplant* erhoben. Die damit zusammenhängenden Endpunkte sind aufgrund der Krankheitsmechanistik patientenrelevant, da sie die Morbidität der Patienten senken (z. B. Reduktion des nephrotoxischen M-Proteins, Milderung von Knochenschmerzen, Verhinderung weiterer Osteolysen), und primäre Therapieziele beim rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom sind (Straka et al., 2012, Böhrer und Pönisch, 2001). Dies entspricht für das PFS den aktuellen methodischen Überlegungen der DGHO bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Dort wird ausgeführt: „Wenn das progressionsfreie Überleben als Endpunkt verwendet wird, ist es im Zusammenhang mit dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten“ (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013a). Genau dies wurde im Rahmen der hier gezeigten Ergebnisauswertungen zur Studie MM-003 getan.

Demnach konnten nicht nur Zusammenhänge zwischen dem Progressionsfreien Überleben und einzelnen Skalen der Funktionalität/Lebensqualität, sondern auch zwischen PFS und einzelnen Symptomskalen des QLQ-C30 und -MY20 im Rahmen der Zusatznutzenkategorie Morbidität aufgezeigt werden. Auch eine Meta-Analyse im Indikationsgebiet Multiples Myelom zeigt statistische Zusammenhänge zwischen progressionsfreier Überlebenszeit und Gesamtüberleben auf (Felix et al., 2013). Wegen des direkten Bezuges zu den Grundbedürfnissen eines selbstbestimmten Lebens ist ebenso jegliche Verbesserung des ECOG PS-Scores von unmittelbarer Patientenrelevanz. Auf Basis von Studie MM-003 konnten eindeutige statistische Zusammenhänge zwischen dem ECOG PS und dem ebenfalls patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben sowie zwischen ECOG PS und Ergebnissen der Symptomlast bzw. Lebensqualität/Funktionalität der EORTC QLQ-C30 und -MY20-Fragebögen dokumentiert werden (Weisel et al., 2014).

Das Auftreten von Knochenschmerzen schränkt die Lebensqualität von Myelom-Patienten ein, was dem Endpunkt *Verbesserung von Knochenschmerzen* ebenfalls Patientenrelevanz verleiht. Durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse (Auftreten individueller UE bzw. mittels Dokumentation der Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ aus dem EORTC QLQ-MY20-Fragebogen) wird die Verträglichkeit eines Arzneimittels untersucht. Diese Endpunkte sind ebenfalls als patientenrelevant einzustufen.

Der für onkologische Therapeutika immer wieder deutlich eingeforderte Endpunkt *Lebensqualität*, hier gemessen anhand von acht Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie des *EQ-5D Utility Index Scores*, ist *per definitionem* patientenrelevant (§ 2 Absatz 3 AM-NutzenV), was auch vom IQWiG explizit bestätigt wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011, Bundesministerium der Justiz, 2014).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität, die Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte ist der direkte Vergleich zwischen Pom+LD-Dex und HD-Dex geeignet, *Belege* des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die **Patientengruppe A** abzuleiten.

### **Patientengruppe B**

Die **Patientengruppe B** ist im deutschen Versorgungsalltag nicht in relevanter Häufigkeit vertreten (siehe Modul 3.1.2 für weitere Details). Zum einen ist ein Vergleich zwischen Pomalidomid und der vom G-BA definierten ZVT BSC grundsätzlich fragwürdig, da Pomalidomid als zielgerichtete Therapie auch nur einer anderen zielgerichteten Therapie gegenübergestellt werden kann. Patienten, die grundsätzlich nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, können demgemäß auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden. Ein Vergleich von Pomalidomid versus BSC im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien wäre ebenfalls fragwürdig: Entweder kommen die betreffenden Patienten, wie eben ausgeführt, nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage, so dass sie auch nicht mit Pomalidomid behandelt werden können. Kommen sie jedoch für eine zielgerichtete Therapie infrage, wäre es unethisch, sie in einen BSC-Arm unter Ausschluss zielgerichteter Therapien zu randomisieren.

Nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA ist die Grundvoraussetzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass es sich dabei um „eine zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ des zu bewertenden Arzneimittels handelt. Dies ist aber gerade nicht der Fall, da BSC für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gar keine zweckmäßige Therapie sein kann. Bei Interpretation der Patientengruppe in der Weise, dass die genannten Patienten für die vom G-BA genannten zugelassenen zielgerichteten Substanzen nicht mehr geeignet sind, deshalb vor der Zulassung von Pomalidomid mit BSC behandelt worden wären, jedoch prinzipiell Pomalidomid erhalten könnten, zeigt sich hingegen, dass diese Patientengruppe im Therapiealltag vernachlässigbar klein ist (1,1-3,5 %). Aufgrund der Möglichkeit, verfügbare Wirkstoffe zu kombinieren und auch in niedrigeren und damit auch für multimorbide Patienten verträglichen Dosierungen zu applizieren, können alle Patienten mit zielgerichtet wirksamen Substanzen behandelt werden. Pomalidomid verdrängt weiterhin andere, weniger wirksame bzw. weniger evidente Wirkstoffe in die hinteren Linien, so dass die Therapieentscheidung Pomalidomid vs. BSC unwahrscheinlich ist. Leitlinien, Handbücher und Fachkreise bestätigen, dass grundsätzlich alle Patienten mit zielgerichteten Substanzen therapiert werden können. Eine systematische Literaturrecherche ergab keine Evidenz für die vom G-BA definierte BSC im Anwendungsgebiet.

Da der pharmazeutische Unternehmer nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V bei Übersteigen des Umsatzes von 50 Millionen Euro den Zusatznutzen aber gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, wird ein Vergleich auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der MM-003 durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid zu der aktuell nicht mehr in relevantem Ausmaß existierenden Patientengruppe B zu zeigen. Hieraus können Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Sicherheit*, die in der dem Dossier zugrunde liegenden Phase III Studie MM-003 anhand einzelner patientenrelevanter Endpunkte weiter operationalisiert wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie das Design der Studie MM-003 erlauben eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Deutschland hat hierbei mit 69 Patienten die zweitmeisten Patienten zur Studie beigetragen (siehe S. 52). Alle ausgewerteten Endpunkte sind vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes relevant. Die in der Studie untersuchten Endpunkte werden in anderen Ländern auf gleiche Weise im therapeutischen Alltag erhoben, wie dies auch speziell in Deutschland der Fall ist (Rajkumar et al., 2014, Kortüm et al., 2013, Straka et al., 2012).

Der Fokus der Nutzenbewertung liegt auf der Patientengruppe A, also denjenigen Patienten, die für eine zielgerichtete Myelomtherapie geeignet sind. Diese Patientengruppe wird mit der Zulassungsstudie MM-003 und dem direkten Vergleich Pom+LD-Dex vs. HD-Dex abgedeckt. Diese Patientengruppe entspricht der im Versorgungsalltag relevanten Population. HD-Dex war vor Zulassung von Pomalidomid eine für alle Patienten im Anwendungsgebiet adäquate Wahl und ist für die Patienten im Anwendungsgebiet mindestens genauso (oder besser) geeignet als alle anderen zugelassenen Therapieoptionen. Pomalidomid hingegen wurde aufgrund der guten Evidenz sowie der nachgewiesenen Effektivität und Verträglichkeit sehr schnell in die relevanten Leitlinien aufgenommen und wird als Standardtherapie im Anwendungsgebiet bezeichnet (Kortüm et al., 2013, Dimopoulos, 2013, Weisel, 2013, San Miguel et al., 2015). Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung sind in der nachfolgenden Tabelle 4-75 zusammengefasst.

Die Größe der **Patientengruppe B**, also diejenigen Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind und standardmäßig mit BSC unter Ausschluss jeglicher zielgerichteter Substanzen behandelt werden, ist im heutigen Therapiealltag äußerst gering (ca. 1,1-3,5 % aller Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom (rrMM)) und spielt damit in der Versorgungsrealität eine zu untergeordnete Rolle als dass hierzu ausreichende Daten im Sinne eines direkten oder indirekten Vergleichs vorliegen könnten, bzw. dass eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe aus Sicht des pUs aussagekräftig oder notwendig wäre (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.2.1).

Da der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen hat, erfolgt dies im Folgenden anhand von historischen Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der vorliegenden MM-003-Studie.

### Patientengruppe A

Im Folgenden werden immer die Ergebnisse der neuesten Analyse zum Datenschnitt 1. September 2013 dargestellt. Zusätzlich werden auch Ergebnisse vom ersten Datenschnitt (7. September 2012) dargestellt, sofern diese eine höhere Ergebnissicherheit liefern.

Die Studie eignet sich zur Ableitung eines Belegs gemäß der IQWiG Methoden (Abschnitt 4.4.1).

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Effektschätzer (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	<p><i>Datenstand: 7. September 2012</i> HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; p&lt;0,001 Median: nicht erreicht vs. 34,0 Wochen</p> <p><i>Datenstand: 1. September 2013</i> HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p&lt;0,009 56,9 vs. 35,3 Wochen 13,1 vs. 8,1 Monate Vorteil Pom+LD-Dex: 5,0 Monate</p> <p><i>adjustierte Analysen:</i> 56,9 vs. 19,1-29,0 Wochen 13,1 vs. 4,4-6,7 Monate Vorteil Pom+LD-Dex: 6,4-8,7 Monate</p>	<p><b>hoch</b></p> <p><b>hoch</b></p>	<p><b>erheblich (Beleg)</b></p>

Endpunkte	Effektschätzer (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben	<i>Datenstand: 7. September 2012 (IRAC)</i> HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59]; p<0,001 Median: 15,7 vs. 8,0 Wochen Vorteil Pom+LD-Dex: 7,7 Wochen	<b>hoch</b>	<b>erheblich (Beleg)</b>
Zeit bis zur Progression	<i>Datenstand: 1. September 2013 (Prüfarzt)</i> HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62]; p<0,001 Median: 17,3 vs. 8,4 Wochen Vorteil Pom+LD-Dex: 8,9 Wochen	mäßig	
Ansprechen (IMWG)	<i>Datenstand: 7. September 2012 (IRAC)</i> HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,56]; p<0,001	<b>hoch</b>	
	<i>Datenstand: 1. September 2013 (Prüfarzt)</i> HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61]; p<0,001	mäßig	
	<i>Datenstand: 7. September 2012 (IRAC)</i> OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03; 11,61]; p<0,001 Häufigkeit: 16,6 vs. 3,9 %	<b>hoch</b>	
	<i>Datenstand: 1. September 2013 (Prüfarzt)</i> OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62]; p<0,001 Häufigkeit: 32,1 vs. 11,1 %	mäßig	
Ansprechen (EBMT)	<i>Datenstand: 7. September 2012 (IRAC)</i> OR [95 %-KI]: 5,18 [2,01; 13,35]; p<0,001 Häufigkeit: 14,9 vs. 3,3 %	<b>hoch</b>	
	<i>Datenstand: 1. September 2013 (Prüfarzt)</i> OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35]; p<0,001 Häufigkeit: 29,5 vs. 10,5 %	mäßig	
Verbesserung des ECOG PS	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48]; p=0,019 Häufigkeit: 20,9 vs. 11,8 %	mäßig	
von Knochenschmerzen	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]; p=0,052 Häufigkeit: 33,4 vs. 24,2 %	mäßig	

Endpunkte	Effektschätzer (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen
Symptomlast laut Patienten- fragebögen (Zeit bis zur kli- nisch relevanten Verschlech- terung)			
EORTC QLQ-C30	<i>Datenstand: 1. März 2013:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert: Insomnie: 0,48 [0,35; 0,65]; <0,001 Obstipation: 1,85 [1,24; 2,75]; 0,002 Fatigue: 0,77 [0,58; 1,02]; 0,052 Übelkeit und Erbrechen: 1,13 [0,75; 1,71]; 0,547 Schmerz: 0,75 [0,55; 1,03]; 0,070 Dyspnoe: 1,17 [0,85; 1,61]; 0,330 Appetitlosigkeit: 0,79 [0,55; 1,14]; 0,200 Diarrhoe: 0,72 [0,47; 1,10]; 0,122	mäßig	
EORTC QLQ-MY20	<i>Datenstand: 1. März 2013</i> HR [95 %-KI]; p-Wert: Krankheitssymptome: 0,76 [0,55; 1,04]; 0,080	mäßig	
<b>Lebensqualität (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</b>			
EORTC QLQ-C30	<i>Datenstand: 1. März 2013:</i> HR [95 %-KI]; p-Wert: Physische Funktion: 0,63 [0,47; 0,86]; 0,002 Rollenfunktion: 0,64 [0,48; 0,86]; 0,002 Emotionale Funktion: 0,57 [0,41; 0,79]; <0,001 Allg. Gesundheitsz./ Lq.: 0,80 [0,60; 1,07]; 0,117 Soziale Funktion: 0,80 [0,59; 1,08]; 0,123 Kognitive Funktion: 0,78 [0,58; 1,05]; 0,091 Finanzielle Schwierigk.: 0,86 [0,53; 1,37]; 0,510	mäßig	<b>beträchtlich (Beleg)</b>
EORTC QLQ-MY20	<i>Datenstand: 1. März 2013</i> HR [95 %-KI]; p-Wert: Zukunftsperspektiven: 0,66 [0,47; 0,91]; 0,009 Körperbild: 0,68 [0,48; 0,96]; 0,027	mäßig	
EuroQoL EQ-5D	<i>Datenstand: 1. März 2013</i> HR [95 %-KI]; p-Wert: <i>Utility Score:</i> 0,69 [0,48; 1,00]; 0,048	mäßig	

Endpunkte	Effektschätzer (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)	Ergebnis- sicherheit	Zusatz- nutzen
<b>Sicherheit</b>			
Anzahl Patienten mit: einem UE	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 0,66 [0,07; 6,44]; p=1,000 Häufigkeit: 99,0 vs. 99,3 %	mäßig	<b>gering (Beleg)</b>
einem SUE	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,47 [0,99; 2,19]; p=0,066 Häufigkeit: 63,3 vs. 54,0 %	mäßig	
einem zum Absetzen des Studien-AM führendes UE	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,04 [0,55; 1,95]; p=1,000 Häufigkeit: 11,0 vs. 10,7 %	mäßig	
Tod≤30 d nach letzter Dosis Studien-AM	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,00 [0,58; 1,74]; p=1,000 Häufigkeit: 14,7 vs. 14,7 %	mäßig	
1 UE CTC Grad 3-4	<i>Datenstand: 1. September 2013</i> OR [95 %-KI]: 1,19 [0,67; 2,09]; p=0,559 Häufigkeit: 87,3 vs. 85,3 %	mäßig	
Nebenwirkung der Behand- lung (EORTC QLQ-MY20, Zeit bis zur klinisch relevan- ten Verschlechterung)	<i>Datenstand: 1. März 2013</i> HR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]; p=0,026	mäßig	

AM: Arzneimittel; CTC: *Common Terminology Criteria*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; HR: *Hazard Ratio*; IMWG: *International Myeloma Working Group*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;

### Mortalität

Für die Kombination von Pomalidomid mit LD-Dexamethason wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Die Studie MM-003 war auf den Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) gepowert (d. h. auch OS wurde konfirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet). Pomalidomid ist in der betreffenden Indikation rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom die erste Substanz mit einer nachgewiesenen statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b).

Zum Zeitpunkt der primären Analyse (7. September 2012) ergab sich für die Patienten im Pom+LD-Dex-Arm eine Verringerung des Sterberisikos um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; p<0,001; Medianes Überleben: Pom+LD-Dex: nicht erreicht; HD-Dex: 34 Wochen). Für den letzten Datenschnitt (1. September 2013; mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten) lag das mediane Überleben im Pom+LD-Dex-Arm bei 56,9 Wochen (13,1 Monate) und im HD-Dex-Arm bei 35,3 Wochen (8,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p=0,009). Dies entspricht einer Verlängerung um 21,6 Wochen (5,0 Monate). Allerdings sind beide Ergebnisse zuungunsten von Pom+LD-Dex verzerrt, da bereits 29 %, respektive 56 % der Patienten im HD-Dex-Arm in der jeweiligen Analyse von einer Pomalidomid-Therapie profitierten.

Um für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu adjustieren wurden das *Two-stage* Modell von Latimer (Latimer et al., 2013) und das *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Modell (Robins und Tsiatis, 1991) verwendet. Beide Modelle bestätigen, dass das tatsächliche mediane Gesamtüberleben im HD-Dex-Arm vermutlich im Bereich von 5-6 Monaten liegt und somit der Behandlungsvorteil bzgl. der Verlängerung des Überlebens von Pom+LD-Dex anstatt bei 5,0 Monaten Behandlungsvorteil laut unadjustierter ITT-Analyse eher im Bereich von 7-8 Monaten liegen dürfte.

Die hier gezeigte Verlängerung des Gesamtüberlebens ist auch angesichts der besonderen Therapiesituation (schwer vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittener tödlicher Erkrankung) besonders bemerkenswert: Pomalidomid verbessert die Prognose dieser Patienten deutlich.

Die Zulassungsstudie zeigte somit trotz steigender Anzahl von Patienten im HD-Dex-Arm, die aufgrund eines Behandlungswechsels bereits von einer Pomalidomid-Therapie profitieren, ein klar und signifikant verbessertes Gesamtüberleben. Diese Tatsache wurde von Myelom-Experten und der DGHO besonders gewürdigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Insgesamt beurteilt die DGHO den gezeigten Gewinn an Gesamtüberlebenszeit als „stärker als bei vielen anderen, neuen Arzneimitteln in der palliativen onkologischen Therapie.“ (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b)

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV § 5 Absatz 7) liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. bei einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer vor (Bundesministerium der Justiz, 2014). Pom+LD-Dex erzielt diesbezüglich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, insbesondere angesichts des Gesamtüberlebensvorteils zum 7. September 2012 sowie des für den Behandlungswechsel adjustierten Gesamtüberlebensvorteils zum 1. September 2013, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung. Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen damit **erheblich** und gilt als **belegt** für **Patientengruppe A**.

Für **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzendimension Mortalität folgender Zusatznutzen feststellen:

Patienten mit Multiplem Myelom hatten, als noch keine wirksame Myelomtherapie zur Verfügung stand und Patienten somit nur mit supportiven Maßnahmen versorgt werden konnten, ein medianes Gesamtüberleben von 6 Monaten ab Erstdiagnose (Dietzfelbinger und Straka, 2012). Die Kombination aus Pomalidomid+LD-Dex erzielt nach median fünf Vortherapien ein medianes Gesamtüberleben von 13,1 Monaten.

Da des Weiteren davon auszugehen ist, dass HD-Dex als zielgerichtete, etablierte Therapie in seiner Wirksamkeit bezüglich des Gesamtüberlebens einer nicht-aktiven, rein supportiven BSC überlegen ist, und Pomalidomid+LD-Dex einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gegenüber HD-Dex gezeigt hat, muss der Überlebensvorteil von Pom+LD-Dex vs. BSC noch deutlich größer sein.

Somit liegt in der Nutzendimension Mortalität in der **Patientengruppe B** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen** Zusatznutzen für Pom+LD-Dex vs. BSC vor.

### Morbidität

Bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Progressionsfreie Überleben der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (7. September 2012, IRAC-Bewertung) gegenüber jenen der Kontrollgruppe nahezu verdoppelt (15,7 vs. 8,0 Wochen). Die hiermit assoziierte relative Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 55 % (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,001$ ) und war statistisch signifikant. In der aktuellsten Analyse (1. September 2013) betrug das von den Prüfarzten bewertete PFS im Pom+LD-Dex-Arm 17,3 Wochen, im HD-Dex-Arm 8,4 Wochen (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62];  $p < 0,001$ ). Der PFS-Vorteil betrug also 8,9 Wochen. Eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist auch vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um vielfach vortherafierte, mehrfach refraktäre Patienten) besonders bemerkenswert.

Die *Zeit bis zur Progression* (IRAC-Bewertung zum 7. September 2012) der Studienteilnehmer, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, war gegenüber jenen des Kontrollarms signifikant verlängert und mit einer relativen Risikoreduktion um 58 % verbunden (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,56];  $p < 0,001$ ). Der signifikante Vorteil blieb auch für die Prüfarzt-Bewertung zum aktuellsten Datenschnitt (1. September 2013) erhalten: HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61];  $p < 0,001$ .

Bezogen auf den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigte sich eine Überlegenheit von Pom+LD-Dex gegenüber einer Behandlung mit HD-Dex. Das *Gesamtansprechen* gemäß *IMWG-Kriterien* war in der Interventionsgruppe (Auswertungszeitpunkt 1. September 2013) ungefähr dreimal höher als im HD-Dex-Arm (32,1 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ). Das *Ansprechen* gemäß *EBMT-Kriterien* bestätigt die Daten aus der Auswertung des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien. Das Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien war zum Auswertungszeitpunkt 1. September 2013 im Interventionsarm ebenfalls ungefähr dreimal höher als im Kontrollarm (29,5 vs. 10,5 %; OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35];  $p < 0,001$ ). Diese Ergebnisse bestätigen den Vorteil von Pom+LD-Dex bzgl. des Ansprechens, der auch schon bei der primären Analyse (7. September 2012) bei hoher Ergebnissicherheit gezeigt wurde.

Bezogen auf den Endpunkt *Klinisches Ansprechen* zeigte sich zum 1. September 2013 ein Vorteil für die Therapie mit Pom+LD-Dex. Signifikant mehr Studienteilnehmer des Interventionsarms profitierten von einer Verbesserung des *ECOG Performance Status* als jene der Kontrollgruppe (20,9 vs. 11,8 %; OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48];  $p=0,019$ ). Auch bzgl. der Verbesserung der *Knochenschmerzen* gemäß QLQ-C30 profitierten mehr Studienteilnehmer des Pom+LD-Dex-Arms als jene der Kontrollgruppe (33,4 vs. 24,2 %; OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant für den *Fisher's Exact Test* ( $p=0,052$ ) während sowohl alle untersuchten Maße für den Behandlungsvorteil (*Odds Ratio*, *Risk Ratio* und *Absolute Risk Reduction*; Konfidenzintervall beinhaltet nicht den Null-Effekt) als auch der *Barnard's Test* ( $p=0,435$ ) einen signifikanten Behandlungsvorteil für Pom+LD-Dex zeigen (Anmerkung: Der *Barnard's Test* ist dem *Fisher's Exact Test* in diesem Fall (2x2 Feldertafel) überlegen und hat mehr *Power* (Teststärke) (Mehta und Senchaudhuri, 2003)).

Ein signifikanter Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome zeigte sich in der QLQ-C30-Skala *Insomnie* (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,35; 0,65];  $p<0,001$ ). Für die Skala *Obstipation* war die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm signifikant kürzer als im HD-Dex-Arm (HR [95 %-KI]: 1,85 [1,24; 2,75];  $p=0,002$ ).

Weiterhin nimmt üblicherweise mit jeder Therapielinie die mediane Ansprechdauer und damit TTP und PFS ab (Kumar et al., 2004). Eine explorative Analyse der Studie MM-003 zeigt jedoch, dass dies für Pom+LD-Dex nicht zutrifft: Trotz median fünf Vortherapien nimmt unter Pom+LD-Dex die TTP im Vergleich zur letzten Vortherapie mit 4,7 vs. 4,4 Monaten ( $p=0,08$ ) nicht ab, während im HD-Dex-Arm die TTP gegenüber der letzten Vortherapie von 4,3 auf 2,1 Monate signifikant abnimmt ( $p<0,001$ ) (San Miguel et al., 2015).

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. beim Erreichen einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen vor (Bundesministerium der Justiz, 2014). Pom+LD-Dex erzielt im Vergleich zu HD-Dex eine signifikant verlängerte Progressionsfreiheit und höhere Ansprechraten, was zu einer Verminderung der krankheitsbedingten Symptome beiträgt. Dies zeigt sich auch darin, dass mehr Patienten unter Pom+LD-Dex Verbesserungen in Bezug auf Knochenschmerzen und ECOG PS Score aufweisen. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten Verbesserung ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension Morbidität **erheblich** und gilt als **belegt** für die **Patientengruppe A**.

Für **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzendimension Morbidität folgender Zusatznutzen feststellen:

Es ist davon auszugehen, dass HD-Dex als zielgerichtete, etablierte Therapie in seiner Wirksamkeit bezüglich der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression sowie Ansprechen gemäß IMWG und EBMT einer nicht-aktiven, rein supportiven BSC überlegen ist. Da Pomalidomid+LD-Dex einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in

diesen Endpunkten gegenüber HD-Dex zeigt, muss der Vorteil Pom+LD-Dex vs. BSC jeweils noch deutlich größer sein.

Bei nicht-aktiven Supportivmaßnahmen ist nicht davon auszugehen, dass eine Remission und damit tumor- bzw. progressionsfreie Intervalle erzielt werden können, und dies ist auch nicht das Therapieziel, das mit BSC verfolgt wird.

Somit liegt in der Nutzendimension Morbidität in der **Patientengruppe B** ein **Anhaltspunkt** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen für Pom+LD-Dex vs. BSC vor.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in Studie MM-003 anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EuroQoL EQ-5D untersucht.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war im Studienverlauf über alle Zyklen für alle drei Erhebungsinstrumente hoch und war in beiden Gruppen vergleichbar.

Für den Datenschnitt zum 1. März 2013 war die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im Pom+LD-Dex-Arm in sechs von zehn Skalen (QLQ-C30: Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) statistisch signifikant gegenüber HD-Dex verlängert. Umgekehrt war dies zugunsten von HD-Dex in keiner Skala zu beobachten.

Die mittleren Veränderungen zur *Baseline* zeigten im Pom+LD-Dex-Arm in acht von zehn Skalen eine signifikante Verbesserung (QLQ-C30: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion; QLQ-MY20: Zukunftsperspektiven, Körperbild; EQ-5D *Utility Index Score*) während im HD-Dex-Arm für keine Skala ein signifikanter Vorteil vorlag.

Insgesamt ist bemerkenswert, dass unter der Zweierkombination Pom+LD-Dex die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Monotherapie mit HD-Dex einhergeht (Song et al., 2015). Aufgrund der gezeigten Verbesserung ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension Lebensqualität **beträchtlich** und gilt als **belegt** in der **Patientengruppe A**.

Für **Patientengruppe B**, also Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und nur noch mit BSC behandelt werden können, lässt sich für die Nutzendimension Lebensqualität folgender Zusatznutzen feststellen: Da BSC-Maßnahmen die Lebensqualität zum Teil erheblich beeinträchtigen können und Pom+LD-Dex gegenüber einer aktiven Therapie (HD-Dex) eine vorteilhafte Wirkung auf die Lebensqualität und Funktionalität gezeigt hat, ist beim Vergleich von Pom+LD-Dex gegenüber BSC mindestens von einem **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der **Patientengruppe B** auszugehen. BSC kann die Lebensqualität beeinträchtigen unter anderem durch Klinik- bzw. Praxisaufenthalte (Hospitalisierung oder Gabe von Transfusionen, i. v.-Applikation), Nebenwirkungen

der BSC-Maßnahmen und die nach dem Absetzen jeglicher zielgerichtet wirksamer Substanzen rapide fortschreitenden Krankheitssymptome (Knochenschmerzen, Frakturen, Anämie, Hyperkalzämie, Infektionen u. a.). Diese genannten Faktoren treten unter der oralen Pom+LD-Dex-Therapie nicht oder nur vermindert auf.

### Sicherheit

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Pom+LD-Dex 99,0 vs. HD-Dex 99,3 %) und bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,3 vs. 54,0 %) beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jeweils statistisch nicht signifikant. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC Grad 3-4 war in beiden Gruppen vergleichbar (87,3 vs. 85,3 %), ebenso der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten (11,0 vs. 10,7 %). Hierbei ist zu beachten, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Pom+LD-Dex-Arm das UE zum Absetzen der Pomalidomid-Therapie führte. In den anderen Fällen wurde lediglich die LD-Dex Therapie beendet, so dass tatsächlich die Rate der Patienten mit einem UE, das zum Absetzen der Pomalidomid-Behandlung führte, geringer war als der entsprechende prozentuale Anteil im HD-Dex-Arm (8,7 vs. 10,7 %). Beide hier dokumentierten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

Der Anteil jener Teilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, war ebenfalls in beiden Armen gleich (14,7 vs. 14,7 %).

Bei Studienteilnehmern, die mit Pom+LD-Dex behandelt wurden, wurden signifikant häufiger Neutropenien (48,7 vs. 17,3 %), Leukopenien (9,0 vs. 3,3 %), febrile Neutropenien (9,3 vs. 0,0 %) und hämatopoetische Leukopenien (56,0 vs. 18,7 %) der Grade 3 und 4 beobachtet. Es ist anzumerken, dass eine Leukopenie in den meisten Fällen auf eine Verringerung der Zahl der neutrophilen Granulozyten, also eine Neutropenie, zurückzuführen ist. Diese hämatologischen Nebenwirkungen sind mit Dosisreduktionen und/oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar. Neutropenien wirken sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erst dann negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus, wenn sie mit infektionsbedingten Symptomen einhergehen.

Im HD-Dex-Arm trat signifikant häufiger Muskelschwäche Grad 3-4 auf (0,7 vs. 3,3 %).

Betrachtet man die Analyse (*Hazard Ratio*) für die Zeit bis zum Auftreten eines UEs, die nicht durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten verzerrt ist, so ergab sich lediglich für Grad 3-4 Neutropenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien ein signifikant erhöhtes Risiko im Pom+LD-Dex-Arm. Im HD-Dex-Arm ergab sich für die UE Anämie, Hyperglykämie, Depression und Suizid/Selbstverletzung und Muskelschwäche der Grade 3-4 ein signifikant erhöhtes Risiko.

Ansonsten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3-4 UE zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Periphere Neuropathie vom Grad 3-4, ein die

Lebensqualität drastisch einschränkendes UE, welches mit verschiedenen Myelomtherapien assoziiert ist (u. a. Bortezomib, Thalidomid) (Delforge et al., 2010, Richardson et al., 2011), trat kaum auf (1,7 vs. 1,3 %). Die DGHO beurteilt dies als deutlichen Fortschritt in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Auch die EMA wies im EPAR darauf hin, dass die längere Behandlungsdauer in der Interventionsgruppe auf eine bessere Relation von Wirksamkeit und Tolerabilität hindeuten könnte (European Medicines Agency (EMA), 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Ebenso waren sowohl venöse als auch arterielle thromboembolische Ereignisse Grad 3-4 sehr selten, was auf die Effektivität der in der Studie MM-003 angewandten Thromboseprophylaxe hinweist. Das Sicherheitsprofil mit Datenstand 7. September 2012 und 1. März 2013 konnte zum 1. September 2013 nochmals bestätigt werden. Insgesamt war die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen unter Pom+LD-Dex in den ersten Behandlungszyklen am höchsten und verringerte sich im weiteren Verlauf der Therapie (European Medicines Agency (EMA), 2013).

Die häufigste Nebenwirkung unter Pom+LD-Dex, die Neutropenie, ist in der Mehrzahl der Fälle als reiner Laborwert zu verstehen, der für den Patienten nicht direkt spürbar ist und somit keine negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten hat. Erst wenn die Neutropenie mit infektionsbedingten Symptomen einhergeht, wird sie relevant. Grundsätzlich lassen sich Neutropenien durch Dosisreduktionen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhaben. Der Etablierung einer Infektion kann mittels Antibiotikagabe vorgebeugt werden (Gay und Palumbo, 2010). Im Gegensatz dazu handelt es sich bei einigen der Grad 3/4 UE, für die im HD-Dex-Arm ein erhöhtes Risiko des Auftretens bestand, um nicht-hämatologische Ereignisse, die für den Patienten direkt spürbar sind – zu nennen sind hier insbesondere Depression und Suizid/Selbstverletzung sowie Muskelschwäche.

Das gute Sicherheitsprofil von Pom+LD-Dex wird auch daran ersichtlich, dass nur bei 8,7 % der Patienten im Interventionsarm die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet wurde (Kontrollarm: 10,7 %, statistisch nicht signifikant unterschiedlich).

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten des Pom+LD-Dex-Arms bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung gemäß EORTC-Fragebogen QLQ-MY20.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein geringer Zusatznutzen u. a. bei einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen vor (Bundesministerium der Justiz, 2014). Pom+LD-Dex verringert im Vergleich zu HD-Dex die Nebenwirkungen für den Patienten spürbar (Skala des Patientenfragebogens QLQ-MY20), ist vergleichsweise gut verträglich (niedrigere Abbruchraten als unter HD-Dex) und hat ein primär asymptomatisches Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den spürbaren Nebenwirkungen unter HD-Dex (z. B. Muskelschwäche und Depression).

Für die Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie werden von Pom+LD-Dex nicht in relevantem Maße induziert, und auch bei längerfristiger Gabe wurden keine kumulativen Toxizitäten dokumentiert. Aufgrund dieser relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension Sicherheit **gering** und gilt als **belegt** für die **Patientengruppe A**.

Die Ergebnisse der Nutzendimension Sicherheit gelten prinzipiell auch für **Patientengruppe B**. Auch BSC-Maßnahmen bringen unerwünschte Nebenwirkungen hervor, die häufig für den Patienten direkt spürbar sind. Genannt seien beispielhaft die Nebenwirkungen von Wachstumsfaktoren (u. a. Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Husten, Atemnot), Transfusionen (z. B. Infektionen, Transfusionsreaktionen, Eisenüberladung), Schmerzmitteln (Schläfrigkeit, Verwirrung, Verstopfung) oder Antiinfektiva. Pom+LD-Dex hingegen zeigt gegenüber einer zielgerichteten Therapie (HD-Dex) ein vorteilhaftes, da handhabbares und überwiegend hämatologisches (damit meist für den Patienten nicht direkt spürbares) Nebenwirkungsprofil, weshalb zumindest von keinem vermehrten Schaden durch Pom+LD-Dex in der Patientengruppe B auszugehen ist.

### Subgruppen

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren *Geschlecht, Alter, Krankheitspopulation*<sup>18</sup>, *Anzahl vorheriger Myelomtherapien, zytogenetische Risikogruppe, Durie-Salmon-Stadium* und *geographische Region* für alle im Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt. Es gab kein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen. Dies bestätigt auch die EMA im *CHMP Assessment Report*: *“PFS and OS analyses were consistently favourable for Pom+LD-dex group in all subgroups”* (PFS und OS-Analysen zeigten durchgehend Vorteile für den Pom+LD-Dex-Arm in allen Subgruppen) (European Medicines Agency (EMA), 2013).

Subgruppenanalysen konnten für Pom+LD-Dex gegenüber BSC in der Patientengruppe B nicht vorgenommen werden, da keine randomisierte, kontrollierte Studie vorlag.

---

<sup>18</sup> *Gruppe 1*: Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib. *Gruppe 2*: Rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen  $\geq$ PR und Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Lenalidomid- und/oder Bortezomibtherapie. *Gruppe 3*: Refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach  $\geq$ 2 Bortezomibzyklen

### Abschließende Bewertung

**Patientengruppe A** stellt die versorgungsrelevante Population im Anwendungsgebiet dar, da – wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 detailliert ausgeführt – prinzipiell alle Patienten mit zielgerichtet wirksamen Substanzen behandelt werden können und Dexamethason eine für alle Patienten im Anwendungsgebiet mindestens gleich oder besser geeignete Therapie als die vom G-BA gelisteten anderen zielgerichteten Therapien ist.

In der **Patientengruppe A** führt Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) im Vergleich zur alleinigen Anwendung von hoch-dosiertem Dexamethason (HD-Dex) zu einer patientenrelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um beinahe die Hälfte (7. September 2012: HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ). Die letzte durchgeführte Analyse des Gesamtüberlebens nach median 15,4 Monaten Nachbeobachtung (1. September 2013) ergab einen Überlebensvorteil von 5,0 Monaten (21,6 Wochen; medianes OS: Pom+LD-Dex: 56,9 Wochen vs. HD-Dex: 35,3 Wochen), obwohl bereits 56 % der Patienten im HD-Dex-Arm von einer Pomalidomid-Therapie profitierten. Analysen, die für den Behandlungswechsel adjustieren, deuten darauf hin, dass der tatsächliche Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex eher im Bereich von 7-8 Monaten liegt.

Das Progressionsfreie Überleben hatte sich zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (7. September 2012) nahezu verdoppelt (15,7 vs. 8,0 Wochen gemäß IRAC-Bewertung). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod wird durch eine Therapie mit Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex um 55 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59];  $p < 0,001$ ). Zum Datenstand 1. September 2013 betrug das von den Prüfarzten bewertete PFS im Pom+LD-Dex-Arm 17,3 Wochen, im HD-Dex-Arm 8,4 Wochen (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62];  $p < 0,001$ ). Der PFS-Vorteil für den Interventionsarm lag damit bei 8,9 Wochen. Das Gesamtansprechen gemäß den IMWG-Kriterien war in der Interventionsgruppe zum Auswertungszeitpunkt 7. September 2012 mehr als viermal höher als im HD-Dex-Arm (16,6 vs. 3,9 %; OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03; 11,61];  $p < 0,001$ ). Zum Auswertungszeitpunkt 1. September 2013 war das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien im Interventionsarm knapp dreimal höher als im Kontrollarm (32,1 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ), gemäß EBMT-Kriterien ebenfalls (29,5 vs. 10,5 %; OR [95 %-KI]: 3,58 [2,02; 6,35];  $p < 0,001$ ).

Der Patientennutzen durch die Pomalidomid-induzierte Kontrolle der Erkrankung, d. h. die Verbesserung des Ansprechens sowie die Verlängerung der progressionsfreien Zeit manifestiert sich auch darin, dass unter Pom+LD-Dex signifikant mehr Patienten eine Verbesserung des ECOG PS Scores und der Knochenschmerzen erfahren. Die allgemeine Symptomlast der Patienten wird somit durch Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex gesenkt.

Pom+LD-Dex verlängert nicht nur das Gesamtüberleben, sondern verbessert auch gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten, was durch signifikante Unterschiede in der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in sechs von zehn Lebensqualitätsskalen belegt ist (darunter Rollenfunktion, Physische Funktion und Emotionale Funktion).

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung der Patienten durch multiple Rezidive und Vortherapien zeigte sich insgesamt eine gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex. Dies wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass nur 8,7 % der Patienten im Interventionsarm die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen (Kontrollarm: 10,7 %; statistisch nicht signifikant unterschiedlich). Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex sind hämatologischer Natur und dadurch in erster Linie Laborparameter, die den Patienten nicht direkt belasten. Die Nebenwirkungen von HD-Dex (und im Übrigen der meisten anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien) sind jedoch oft für den Patienten direkt spürbar (im Fall von HD-Dex u. a. Muskelschwäche, Depression, Insomnie). Pom+LD-Dex induziert keine periphere Neuropathie, eine für die Patienten unter Umständen sehr belastende Nebenwirkung. Auch treten die Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex überwiegend in den frühen Therapiezyklen auf, kumulative Nebenwirkungen sind auch bei Langzeitgabe nicht dokumentiert. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten des Pom+LD-Dex-Arms bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Nebenwirkungen der Behandlung gemäß QLQ-MY20.

Insgesamt zeigten alle drei Datenstände (7. September 2012, 1. März 2013, 1. September 2013) ein einheitliches Bild in Bezug auf Effektivitäts-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsparameter.

Alle untersuchten Subgruppen profitieren von einer Behandlung mit Pom+LD-Dex. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Ausmaß des Therapieeffekts.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. vor, wenn die Überlebensdauer erheblich verlängert, eine langfristige Freiheit von Symptomen erzielt oder eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht wird (Bundesministerium der Justiz, 2014).

Pom+LD-Dex erzielt eine in der Indikation bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig gegenüber HD-Dex nicht erhöhter Toxizität, bzw. es gibt sogar Anzeichen, dass die Nebenwirkungen von Pom+LD-Dex weniger belastend für den Patienten sind. Die Symptomlast der Patienten wird durch die verlängerte Progressionsfreiheit und die höheren Ansprechraten gesenkt, was sich in einer Verbesserung der Knochen Schmerzen und des ECOG PS Score widerspiegelt. Demgemäß zeigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie MM-003 in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte Mortalität, Morbidität, des Ausmaßes der Verringerung der Risiken für Progression und Tod sowie einer Verbesserung der Lebensqualität und der guten Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason gegenüber der alleinigen Anwendung von hoch-dosiertem Dexamethason. Kliniker und die DGHO bestätigten im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Pomalidomid ebenfalls die besondere Qualität der Daten von Pomalidomid:

- ein trotz Behandlungswechsel deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014).
- der einzige bislang nachgewiesene Überlebensvorteil in der zugelassenen Indikation (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b).
- ein Überlebensvorteil, der nicht mit einem vermehrten Schaden der Patienten (im Sinne von Nebenwirkungen) assoziiert ist, sondern im Gegenteil sogar mit verbesserter Lebensqualität verbunden ist.
- ein sinnvolles Studiendesign mit einem international akzeptierten, repräsentativen Komparator (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., 2013b).

Die den oben genannten Daten zugrunde liegende Studie MM-003 ist, wie in Abschnitt 4.4.1 detailliert ausgeführt, aufgrund ihres Designs geeignet, *Belege* eines Zusatznutzens für Pom+LD-Dex-Patienten zu zeigen. Die Daten der Studie sind aufgrund eines hohen Anteils an deutschen Patienten und aufgrund von inhaltlich international vergleichbaren Messkriterien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Weiterhin ist die Güte der vorgelegten Daten aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, des niedrigen Verzerrungspotenzials beim primären Endpunkt PFS, sowie der hohen Ergebnissicherheit im Endpunkt Gesamtüberleben sehr hoch. Die Qualität der gezeigten Daten wird dadurch untermauert, dass die Zulassungsstudie in einer für die betreffende Indikation langen Nachbeobachtungszeit (median 15,4 Monate) konsistente Effektivitäts- und Sicherheitsergebnisse lieferte, die wiederum von weiteren Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven bestätigt werden (Richardson et al., 2014, Dimopoulos et al., 2014a). Der Zusatznutzen ist somit zusammenfassend aufgrund der Güte der Datenlage für die **Patientengruppe A belegt**.

Auch in der **Patientengruppe B**, also bei Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und daher BSC als Vergleichstherapie erhalten, zeigt Pom+LD-Dex aufgrund von klaren Vorteilen im Gesamtüberleben, beim Progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur Progression sowie dem Ansprechen einen **erheblichen** Zusatznutzen. Da keine vergleichende Studie vorliegt, die genannten Vorteile sich aus historischen Vergleichen, Literaturquellen sowie Ableitungen aus der MM-003-Studie ergeben, liegt kein Beleg, sondern lediglich ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen vor. Zudem ist anzumerken, dass die Patientengruppe B im deutschen Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2) und somit eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe aus Sicht des pUs weder aussagekräftig noch notwendig ist.

Aufgrund folgender rechtliche Begründung ist ein erheblicher Zusatznutzen im Anwendungsgebiet ohnehin als belegt anzusehen, wie nachfolgend anhand einer zweistufigen Argumentation gezeigt wird.

### Drittbindungswirkung der Orphan Drug-Ausweisung zum Zeitpunkt der Markteinführung

Nach § 5 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV sind die Basis des Nutzenbewertungsverfahrens insbesondere auch Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden. Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen (§ 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV). Jedenfalls in dem Umfang, in dem die Zulassungsbehörde – im konkreten Fall also die EMA – Feststellungen getroffen hat, die Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens haben, ist der G-BA an diese gebunden.

Zu den hierbei relevanten Feststellungen der EMA gehört auch die Ausweisung von Pomalidomid als Orphan Drug. Diese determiniert nicht nur die verbindliche Zulassung im Wege des zentralen Verfahrens, sondern verknüpft zugleich die Zulassung mit einem Marktexklusivitätsrecht (Verordnung (EG) Nr. 726/2004, Anhang Nr. 4; Verordnung (EG) Nr. 141/2000, Art. 8). Die Ausweisung als Orphan Drug ist somit Bestandteil des Zulassungsverfahrens und des Assessment Report der EMA (European Medicines Agency (EMA), 2013).

Bereits bei der Ausweisung als Orphan Drug im Oktober 2009 wurde von der EMA bzw. der Europäischen Kommission der erhebliche Nutzen („significant benefit“) hervorgehoben. Dieser wurde damit begründet, dass Pomalidomid bei Patienten zur Anwendung kommen kann, die auf bestehende Therapien nicht angesprochen haben:

*„The sponsor has provided sufficient information to show that pomalidomide might be of significant benefit for patients with multiple myeloma because it might be used in patients who do not respond to existing treatments.“*

*(European Medicines Agency (EMA), 2014b)*

Der Nachweis eines „erheblichen Nutzens“ ist Voraussetzung der Ausweisung als Orphan Drug, wenn bereits andere Methoden zur Behandlung des betreffenden Leidens, hier also des Multiplen Myeloms, bestehen (Verordnung (EG) Nr. 141/2000, Art. 3 Abs. 1 lit. b). Dabei ist ein „erheblicher“ Nutzen definiert als „ein klinisch relevanter Vorteil oder ein bedeutender Beitrag zur Behandlung von Patienten“ (Verordnung (EG) Nr. 847/2000, Art. 3 Abs. 2). Anders als in Fällen, in denen die Ausweisung darauf beruht, dass bislang noch keine zufriedenstellende Methode für die Behandlung eines seltenen Leidens besteht, erforderte die Ausweisung von Pomalidomid also den Nachweis eines „erheblichen Nutzens“ bzw. eines „klinisch relevanten Vorteils“. Dieser war nach Feststellung der EMA gegenüber bestehenden Therapien bereits zum Zeitpunkt der Ausweisung von Pomalidomid als Orphan Drug nachgewiesen.

Noch deutlicher kommt der erhebliche Nutzen gegenüber bestehenden Therapien in der Empfehlung zur Aufrechterhaltung der Ausweisung als Orphan Drug zum Zeitpunkt der Zulassung zum Ausdruck, auf die auch der Assessment Report Bezug nimmt (European Medicines Agency (EMA), 2013). Dort heißt es:

*„At the time of the review of the orphan designation, several medicines were authorised for multiple myeloma in the EU, including bortezomib, lenalidomide and thalidomide.”*

Weiter heißt es:

***„Significant benefit over existing treatments***

*The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Imnovid in multiple myeloma is justified because of its demonstrated effectiveness in patients whose disease did not respond to or had come back after previous treatment, including bortezomib and lenalidomide. These patients have very limited treatment options.”*

*(European Medicines Agency (EMA), 2014c)*

Diese Feststellungen der EMA über den erheblichen Nutzen bzw. klinisch relevanten Vorteil von Pomalidomid betreffen inhaltlich auch den Entscheidungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung und liegen dieser insoweit verbindlich zugrunde; die Nutzenbewertung selbst darf nicht im Widerspruch zu diesen Feststellungen stehen. Dies gilt unabhängig davon, ob die Nutzenbewertung der Privilegierung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V oder dem „regulären“ Verfahren – nach Überschreitung der gesetzlichen Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro – unterfällt.

Über diese verbindlichen Feststellungen der EMA hinaus hat sich die Datengrundlage von Pomalidomid seit dem ersten Nutzenbewertungsbeschluss vom 20. Februar 2014 noch wesentlich verbessert:

(1) Bestätigung des Nebenwirkungsprofils von Pom+LD-Dex in der Langzeitbeobachtung

Das tolerable Nebenwirkungsprofil ließ sich auch mit einer 15,4-monatigen Nachbeobachtung bestätigen. Somit wird insbesondere einer Anmerkung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Rechnung getragen, die eine solche Langzeitbeobachtung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens als wünschenswert bezeichnet hat (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014).

(2) Verbesserung der Lebensqualitätsdaten zum Auswertungszeitpunkt März 2013

Im Vergleich zum Datenschnitt 7. September 2012 ergaben sich zum 1. März 2013 noch einmal erhebliche Verbesserungen der Lebensqualitätssituation von Pom+LD-Dex gegenüber HD-Dex. Mit dem aktuelleren Datenschnitt kann nicht mehr von einem bloßen Erhalt der Lebensqualitätssituation unter Pom+LD-Dex gegenüber HD-Dex gesprochen werden. Vielmehr ist eine deutliche Verbesserung der Lebensqualitätssituation zu konstatieren.

(3) Bestätigung der einseitigen Verzerrung des Endpunkts Gesamtüberleben zuungunsten von Pom+LD-Dex

Im Beschluss des G-BA vom 20. Februar 2014 wurde bei der Vergabe des Zusatznutzens von Pomalidomid einschränkend auf die Unsicherheit hinsichtlich des Verzerrungspotenzials beim Gesamtüberleben von HD-Dex-Patienten hingewiesen, die bei einem Behandlungswechsel eine Pomalidomid-Monotherapie erhielten. Im vorliegenden, aktualisierten Nutzendossier wurde kein Hinweis gefunden, dass die Patienten die zu einer Pomalidomid-Monotherapie wechselten, weniger von dieser Behandlung profitieren, als Patienten die innerhalb der Studie MM-003 zu Pom+LD-Dex wechselten. Die Verzerrungsrichtung des Behandlungswechsels auf eine Pomalidomid-haltige Therapie ist dadurch einheitlich zuungunsten des Interventionsarms Pom+LD-Dex, so dass aus Sicht der Celgene GmbH auch diese ausstehende Fragestellung zur Untermauerung eines erheblichen Zusatznutzens adressiert werden konnte.

#### **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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	
- <b>Patientengruppe A:</b> Patienten, die eine <u>patientenindividuelle zielgerichtete Therapie</u> nach Maßgabe des Arztes erhalten können	- erheblich
- <b>Patientengruppe B:</b> Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	- erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht anwendbar.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht anwendbar.

##### 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 anwendbar.

#### 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>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</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>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

---

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>20</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>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

In die Nutzenbewertung wurden die Endpunkte *Zeit bis zur Progression* und *Ansprechen* eingeschlossen, die in der Studie MM-003 anhand der Bladé Kriterien beurteilt wurden (Bladé et al., 1998). Unter den Parametern, die in diesen Kriterien zusammengefasst sind, nimmt das M-Protein eine zentrale Rolle ein. M-Proteine sind als Surrogatparameter für eine Nierenschädigung, die sich nachfolgend in einer Dialysepflicht manifestieren kann, allgemein anerkannt. Die große Akzeptanz zeigt sich darin, dass die Verlaufskontrolle einer Behandlung des Multiplen Myeloms in klinischen Leitlinien auf M-Proteinen beruht (National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup>, 2013, Kortüm et al., 2013).

Eine Validierung des Surrogatparameters *M-Protein* gemäß der hohen methodischen Standards in der Literatur ist nicht möglich, da sich keine klinischen Studien finden, die als Grundlage für die Untersuchung einer Kausalität zwischen dem M-Protein als Surrogatparameter und den genannten harten klinischen Endpunkten verwendet werden können. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass das Multiple Myelom mit einer Häufigkeit von weniger als fünf Erkrankten pro 10.000 Personen auftritt und dies somit eine faktische Limitierung in der Anzahl möglicher Studien und deren Umfang darstellt. Es ist deshalb auch unrealistisch anzunehmen, dass eine solche Validierung zukünftig erbracht werden kann.

M-Proteine setzen sich aus schweren und leichten Ketten zusammen. Letztere werden über die Niere ausgeschieden und können dabei sukzessive zu einer Schädigung der Tubuli führen (Stringer et al., 2011, Dimopoulos et al., 2008). Diese als *Cast-Nephropathie* bezeichneten pathologischen Prozesse können zu Nierenversagen und daraus resultierend zu einer Dialysepflicht führen. Bis zu 50 % der Patienten mit Multiplem Myelom weisen bei Erstdiagnose eine Nierenschädigung unterschiedlichen Schweregrades auf. Bei 10 % der Patienten handelt es sich um eine schwere Form, die unbehandelt innerhalb von Wochen zum Tode führen kann (Stringer et al., 2011). Nierenversagen stellt eine häufige Todesursache bei Patienten mit Multiplem Myelom dar (Herrera et al., 2004).

Bei Patienten, die mit Chemotherapie und *High cut-off*-Dialyse behandelt wurden, wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Reduktion freier Leichtketten im Serum und der Wahrscheinlichkeit einer Dialysefreiheit beobachtet (Hutchison et al., 2012). Die Studie von Ohrlein et al. zeigt darüber hinaus, dass ein Therapieansprechen (also Reduktion des M-Proteins) der Erkrankung und die damit einhergehende Krankheitskontrolle bei 50-60 % der rrMM-Patienten zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt (Ohrlein et al., 2012).

Trotz des Fehlens der methodisch gesicherten Validität des M-Proteins als Surrogatparameter erscheint es dennoch klinisch plausibel, dass M-Proteine über einen prognostischen Wert für das Auftreten von Nierenschädigungen und einer möglichen Dialysepflicht im weiteren Verlauf der Erkrankung verfügen. Weitere Belege für die Bedeutung des M-Proteins als Surrogatparameter für die Symptomlast von Patienten mit rrMM liefert die Studie MM-003,

in der gezeigt wird, dass ein mindestens partielles Ansprechen (also die damit einhergehende Reduktion des M-Proteins) ein Indikator für eine Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität (QLQ-C30 Soziale Funktion, EQ-5D *Utility Index Score*) sowie für eine Senkung der Symptomlast (QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, QLQ-MY20 Krankheitssymptome) ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquellen
MM-003	(Jacques und Celgene Corporation, 2013c, Jacques und Celgene Corporation, 2013b, Jacques und Celgene Corporation, 2013a, San Miguel et al., 2013a, San Miguel et al., 2013b, San Miguel et al., 2013c, San Miguel et al., 2013d, San Miguel et al., 2014, Song et al., 2013, Song et al., 2015, Weisel et al., 2013a, Weisel et al., 2015, Weisel et al., 2013b, Morgan et al., 2014a, Morgan et al., 2014b, Morgan et al., 2015, Delforge et al., 2013, Dimopoulos et al., 2013a, Dimopoulos et al., 2014b, Dimopoulos et al., 2012)

#### 4.7 Referenzliste

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

1. AARONSON, N. K., AHMEDZAI, S., BERGMANN, B., BULLINGER, M., CULL, A., DUEZ, N. J., FILIBERTI, A., FLECHTNER, H., FLEISHMAN, S. B., DE HAES, J. C. J. M., KAASA, S., KLEE, M., OSOBA, D., RAZAVI, D., ROFE, P. B., SCHRAUB, S., SNEEUW, K., SULLIVAN, M. & TAKEDA, F. 1993. 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*, 85, 365-76.
2. AMGEN EUROPE B.V. 2014. Fachinformation Neupogen®.
3. AMGEN GMBH. 2013. *Roter-Hand-Brief vom 26.08.2013*.
4. ANDERSON, K. C., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., STEWART, A. K., WEBER, D. & RICHARDSON, P. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22, 231-9.
5. BACKSTROM, J. & CELGENE CORPORATION 2012. A Phase 1/2 Multi-Center, Randomized, Open Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of CC-4047 Alone or in Combination with Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment that Includes Lenalidomide and Bortezomib. Celgene Corporation,.

6. BERENSON, J. R., LICHTENSTEIN, A., PORTER, L., DIMOPOULOS, M. A., BORDONI, R., GEORGE, S., LIPTON, A., KELLER, A., BALLESTER, O., KOVACS, M., BLACKLOCK, H., BELL, R., SIMEONE, J. F., REITSMA, D. J., HEFFERNAN, M., SEAMAN, J. & KNIGHT, R. D. 1998. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol*, 16, 593-602.
7. BLADÉ, J., SAMSON, D., REECE, D., APPERLEY, J., BJÖRKSTRAND, B., GAHRTON, G., GERTZ, M., GIRALT, S., JAGANNATH, S. & VESOLE, D. 1998. 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. *Br J Haematol*, 102, 1115-23.
8. BÖHRER, S. & PÖNISCH, W. 2001. Multiples Myelom. In: MITROU, P. S. (ed.) *Non-Hodgkin-Lymphome*. Frankfurt/M.: Tumorzentrum Rhein-Main.
9. BREITKREUTZ, I., RAAB, M. S., VALLET, S., HIDESHIMA, T., RAJE, N., MITSIADES, C., CHAUHAN, D., OKAWA, Y., MUNSHI, N. C., RICHARDSON, P. G. & ANDERSON, K. C. 2008. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma. *Leukemia*, 22, 1925-32.
10. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2014. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist.
11. CELGENE EUROPE LIMITED 2011. MM-015: EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 Minimal Important Difference.
12. CELGENE EUROPE LIMITED. 2013a. *CC-5013-MM-020: Responder Definition for All QoL Domains of the QLQ-C30 and MY-20*.
13. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. Subgroup details (datacut Sep2012).
14. CELGENE EUROPE LIMITED 2013c. Subgroups - Efficacy (datacut Sep2012).
15. CELGENE EUROPE LIMITED 2013d. Subgroups - Safety (datacut Sep2012).
16. CELGENE EUROPE LIMITED 2015a. Adhärenz PRO.
17. CELGENE EUROPE LIMITED 2015b. Analysis of Time to AE.
18. CELGENE EUROPE LIMITED 2015c. EQ-5D Dimensions.
19. CELGENE EUROPE LIMITED 2015d. Linear Mixed Model Analyses in EORTC QLQ-C30 Scale for Least Square Mean Changes from Baseline.
20. CELGENE EUROPE LIMITED 2015e. Linear Mixed Model Analyses in EORTC QLQ-C30 Scale for Least Square Mean Changes from Baseline (with Imputation).
21. CELGENE EUROPE LIMITED 2015f. OS Estimates for Adjusted Control Arm (RPSFTM).
22. CELGENE EUROPE LIMITED 2015g. PD and Response as determinants of PRO.
23. CELGENE EUROPE LIMITED 2015h. PRO MCIDs.
24. CELGENE EUROPE LIMITED 2015i. SAP: Mixed-Model Repeated-Measures Analysis.
25. CELGENE EUROPE LIMITED 2015j. Subgroup details - Efficacy (datacut Sep2013).
26. CELGENE EUROPE LIMITED 2015k. Subgroup details - PRO (datacut Sep2013).
27. CELGENE EUROPE LIMITED 2015l. Subgroups Efficacy and Safety (datacut Sep2013).
28. CELGENE EUROPE LIMITED 2015m. Subgroups PRO (datacut Sep2013).

29. CELGENE EUROPE LIMITED 2015n. Summary of Myeloma Response Rates by Investigator (Based on Best Response Assessment Using IMWG Criteria).
30. CELGENE EUROPE LIMITED 2015o. Summary of Treatment Emergent Adverse Events - Details.
31. CELGENE EUROPE LIMITED 2015p. Summary of Treatment Emergent Adverse Events - Overview.
32. CELGENE EUROPE LIMITED 2015q. Time to First Clinically Meaningful deterioration in PRO.
33. 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. 2007. 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. *Eur J Cancer*, 43, 1670-8.
34. COHN, C. S. 2015. Transfusion Support Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Control*, 22, 52-59.
35. COOPER, M. & SAUNDERS, O. 2015. Celgene – Pomalidomide. Survival Analysis adjusted for treatment switching - Two Stage Methodology. *BresMed*.
36. COSTA, L., BADIA, X., CHOW, E., LIPTON, A. & WARDLEY, A. 2008. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*, 16, 879-89.
37. DELFORGE, M., BLADE, J., DIMOPOULOS, M. A., FACON, T., KROPFF, M., LUDWIG, H., PALUMBO, A., VAN DAMME, P., SAN-MIGUEL, J. F. & SONNEVELD, P. 2010. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*, 11, 1086-95.
38. DELFORGE, M., DIMOPOULOS, M., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & MIGUEL, J. S. 2013. Adverse events and management in MM-003, a phase 3 study of pomalidomide+low-dose dexamethasone (pom+lodex) vs. high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*, 329-330.
39. DELFORGE, M., MINUK, L., EISENMANN, J. C., ARNULF, B., CANEPA, L., FRAGASSO, A., LEYVRAZ, S., LANGER, C., EZAYDI, Y., VOGL, D. T., GIRALDO-CASTELLANO, P., YOON, S. S., ZARNITSKY, C., ESCOFFRE-BARBE, M., LEMIEUX, B., SONG, K., BAHLIS, N. J., GUO, S., MONZINI, M. S., ERVIN-HAYNES, A., HOUCK, V. & FACON, T. 2015. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*, 100, 826-33.
40. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE (DGHO) E.V. 2013a. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.
41. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE (DGHO) E.V. 2013b. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V.

42. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT (DKG) E.V. 2011. *Lebensqualität des chronisch Kranken* [Online]. Available: [http://www.krebsgesellschaft.de/lk\\_lebensqualitaet,124039.html](http://www.krebsgesellschaft.de/lk_lebensqualitaet,124039.html) [Accessed 26.04.2013 2013].
43. DIETZFELBINGER, H. & STRAKA, C. 2012. Geschichte des multiplen Myeloms. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
44. DIMOPOULOS, M. 2013. *Pomalidomide, low-dose dexamethasone significantly increased survival in multiple myeloma* [Online]. Healio. Available: <http://www.healio.com/hematology-oncology/hematologic-malignancies/news/print/hemonc-today/%7B3a4dad8b-0a43-4a4c-bab2-c30beb31d62e%7D/pomalidomide-low-dose-dexamethasone-significantly-increased-survival-in-multiple-myeloma> [Accessed 13.05.2015 2015].
45. DIMOPOULOS, M., LACY, M., MOREAU, P., WEISEL, K., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & SAN MIGUEL, J. 2012. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone: Demonstrates a significant progression free survival and overall survival advantage, in relapsed/refractory MM: A phase 3, multicenter, randomized, open-label study. *Blood*.
46. DIMOPOULOS, M., PALUMBO, A., WEISEL, K., OCIO, E. M., CAVO, M., CORRADINI, P., DELFORGE, M., ORIOL, A., GOLDSCHMIDT, H., BLANCHARD, M. J., DOYEN, C., MORGAN, G., SIMCOCK, M., MILLER, N., SLAUGHTER, A., PELUSO, T., STERNAS, L., ZAKI, M. & MOREAU, P. 2014a. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *ASH 56th Annual Meeting*. San Francisco, USA: Blood.
47. DIMOPOULOS, M., WEISEL, K., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., SPENCER, A., KNOP, S. & BAHLLIS, N. 2013a. Final analysis, cytogenetics, long-term treatment, and long-term survival in MM-003, A phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*.
48. DIMOPOULOS, M., WEISEL, K., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., SPENCER, A., KNOP, S., BAHLLIS, N., RENNER, C., YU, X., HONG, K., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & SAN MIGUEL, J. 2014b. Cytogenetics and long-term survival in MM-003, a phase 3 trial of pomalidomide + low-dose dexamethasone vs. Highdose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 365.
49. DIMOPOULOS, M. A., DELFORGE, M., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., NIXON, A., ZHANG, J., MEI, J. & PALUMBO, A. 2013b. Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*, 98, 784-8.

50. DIMOPOULOS, M. A., KASTRITIS, E., ROSINOL, L., BLADE, J. & LUDWIG, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22, 1485-93.
51. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., MILLAR, S., ZHANG, J., MEI, J. & DELFORGE, M. 2011. Melphalan, Prednisone and Lenalidomide Followed by Lenalidomide Maintenance Displays Treatment Characteristics Favourable to Global Quality of Life in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients  $\geq$  65 Years. *ASH Annual Meeting Abstracts*.
52. DURIE, B. G., HAROUSSEAU, J. L., MIGUEL, J. S., BLADE, J., BARLOGIE, B., ANDERSON, K., GERTZ, M., DIMOPOULOS, M., WESTIN, J., SONNEVELD, P., LUDWIG, H., GAHRTON, G., BEKSAC, M., CROWLEY, J., BELCH, A., BOCCADARO, M., CAVO, M., TURESSON, I., JOSHUA, D., VESOLE, D., KYLE, R., ALEXANIAN, R., TRICOT, G., ATTAL, M., MERLINI, G., POWLES, R., RICHARDSON, P., SHIMIZU, K., TOSI, P., MORGAN, G. & RAJKUMAR, S. V. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-73.
53. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. CHMP Assessment Report. Pomalidomide Celgene. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
54. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2014a. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials.
55. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2014b. Public summary of opinion on orphan designation - Pomalidomide for the treatment of multiple myeloma.
56. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2014c. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Imnovid (pomalidomide) for the treatment of multiple myeloma.
57. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2014d. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. London: European Medicines Agency (EMA).
58. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2008. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
59. FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
60. GAY, F. & PALUMBO, A. 2010. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Med Oncol*, 27 Suppl 1, S43-52.
61. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2015. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V - Vorgang: 2015-B-046 Pomalidomid.
62. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).

63. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Pomalidomid. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
64. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-046, Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms. Berlin.
65. GREINER, W., CLAES, C., BUSSCHBACH, J. J. V. & GRAF VON DER SCHULENBURG, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics*, 6, 124-130.
66. HAROUSSEAU, J. L., DIMOPOULOS, M. A., WANG, M., CORSO, A., CHEN, C., ATTAL, M., SPENCER, A., YU, Z., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & WEBER, D. M. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 95, 1738-44.
67. HERRERA, G. A., JOSEPH, L., GU, X., HOUGH, A. & BARLOGIE, B. 2004. Renal Pathologic Spectrum in an Autopsy Series of Patients With Plasma Cell Dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*, 128, 875-79.
68. HUTCHISON, C. A., BATUMAN, V., BEHRENS, J., BRIDOUX, F., SIRAC, C., DISPENZIERI, A., HERRERA, G. A., LACHMANN, H., SANDERS, P. W., INTERNATIONAL, K. & MONOCLONAL GAMMOPATHY RESEARCH, G. 2012. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*, 8, 43-51.
69. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
70. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2.
71. JACQUES, C. & CELGENE CORPORATION 2013a. CC-4047-MM-003-CSR - Label Update.
72. JACQUES, C. & CELGENE CORPORATION 2013b. CC-4047-MM-003: Update 01.03.2013.
73. JACQUES, C. & CELGENE CORPORATION 2013c. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone versus High-Dose Dexamethasone in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Celgene Corporation.
74. KORTÜM, M., DRIESSEN, C., EINSELE, H., GOLDSCHMIDT, H., GUNSILIUS, E., KRÖGER, N., KROPFF, M., LIEBISCH, P., LUDWIG, H., NAUMANN, R., PEEST, D., TAVERNA, C. & WÖRMANN, B. 2013. *Leitlinie Multiples Myelom* [Online]. Onkopedia. Available: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom> [Accessed 13.05.2015 2015].
75. KUMAR, S. K., THERNEAU, T. M., GERTZ, M. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., FONSECA, R., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LARSON, D. R., KYLE, R. A. & GREIPP, P. R. 2004. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 79, 867-874.

76. KVAM, A. K., FAYERS, P. & WISLOFF, F. 2010. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*, 84, 345-53.
77. KVAM, A. K., FAYERS, P. M. & WISLOFF, F. 2011. 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. *Eur J Haematol*, 87, 330-7.
78. LATIMER, N. & ABRAMS, K. R. 2014. Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching.
79. LATIMER, N., ABRAMS, K. R., LAMBERT, P. C., CROWTHER, M. J., WAILOO, A. J., MORDEN, J. P., AKEHURST, R. L. & CAMPBELL, M. J. 2013. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials - a simulation study. *HEDS Discussion Paper*.
80. LELEU, X. 2012. A Multicenter Randomized Open label Phase II study of Pomalidomide and Dexamethasone in relapse and refractory Multiple Myeloma patients who are progressive and did not achieve at least a partial response to Bortezomib and Lenalidomide – IFM 2009-02. Lille, France: Hopital Huriez - CHRU de Lille.
81. LELEU, X., ATTAL, M., ARNULF, B., MOREAU, P., TRAUILLÉ, C., MARIT, G., MATHIOT, C., PETILLON, M., MACRO, M., ROUSSEL, M., PEGOURIE, B., KOLB, B., STOPPA, A. M., HENNACHE, B., BRÉCHIGNAC, S., MEULEMAN, N., THIELEMANS, B., GARDERET, L., ROYER, B., HULIN, C., BENBOUBKER, L., DECAUX, O., ESCOFFRE-BARBE, M., MICHALLET, M., CAILLOT, D., FERMAND, J. P., AVET-LOISEAU, H. & FACON, T. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*, 121, 1968-75.
82. LONIAL, S., BAZ, R., BAHLIS, N. J., CHEN, C. I., ANDERSON, K. C., CHEN, M., ZAKI, M. & RICHARDSON, P. G. 2012. Improvement in Clinical Benefit Parameters with Pomalidomide (POM) in Combination with Low-Dose Dexamethasone (LoDEX) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results From a Phase 2 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 120, 4052.
83. MEHTA, C. R. & SENCHAUDHURI, P. 2003. Conditional versus Unconditional Exact Tests for Comparing Two Binomials. Cambridge, MA, USA: Cytel Software Corporation.
84. MEHTA, J., CAVO, M. & SINGHAL, S. 2010. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*, 116, 2215-23.
85. MIGKOU, M., KASTRITIS, E., ROUSSOU, M., GKOTZAMANIDOU, M., GAVRIATOPOULOU, M., NIKITAS, N., MPARMPAROSSI, D., MATSOUKA, C., GIKA, D., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2011. Short progression-free survival predicts for poor overall survival in older patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based therapy. *Eur J Haematol*, 87, 323-9.
86. MOLS, F., OERLEMANS, S., VOS, A. H., KOSTER, A., VERELST, S., SONNEVELD, P. & VAN DE POLL-FRANSE, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*, 89, 311-9.

87. MORGAN, G., PALUMBO, A., DHANASIRI, S., LEE, D., WEISEL, K., FACON, T., DELFORGE, M., ORIOL, A., ZAKI, M., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., AKEHURST, R., OFFNER, F. & DIMOPOULOS, M. A. 2015. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol*, 168, 820-3.
88. MORGAN, G., SAN MIGUEL, J., DHANASIRI, S., LEE, D., PALUMBO, A., FACON, T., ZAKI, M., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., WEISEL, K., OFFNER, F. & DIMOPOULOS, M. 2014a. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM plus LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Overall survival (OS) results of MM-003 after adjustment for crossover. *Journal of Clinical Oncology*.
89. MORGAN, G., SAN MIGUEL, J., DHANASIRI, S., PALUMBO, A., FACON, T., ZAKI, M., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., WEISEL, K., OFFNER, F. & DIMOPOULOS, M. 2014b. Overall survival of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: Adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone. *Haematologica*, 365-366.
90. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK® 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 1.2013.
91. NIESVIZKY, R., RICHARDSON, P. G., RAJKUMAR, S. V., COLEMAN, M., ROSINOL, L., SONNEVELD, P., SCHUSTER, M. W., IRWIN, D., STADTMAUER, E. A., FACON, T., HAROUSSEAU, J. L., BORAL, A. L., ESSELTINE, D. L., ANDERSON, K. C. & BLADE, J. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 143, 46-53.
92. OEHRLEIN, K., LANGER, C., STURM, I., PONISCH, W., HAHN-AST, C., KUHN, S. & WEISEL, K. C. 2012. Successful treatment of patients with multiple myeloma and impaired renal function with lenalidomide: results of 4 German centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 12, 191-6.
93. OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
94. OSBORNE, T. R., RAMSENTHALER, C., SIEGERT, R. J., EDMONDS, P. M., SCHEY, S. A. & HIGGINSON, I. J. 2012. What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools. *Eur J Haematol*, 89, 437-57.
95. PETRUCCI, M. T., CHARALAMPIA, K., LELEU, X., MURPHY, P., BACON, P., LEWIS, P., GILET, H., ARNOULD, B. & VANDE BROEK, I. 2014. Levels of discordance between patients' and physicians' perceptions of patients' health-related quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma - a cross-cultural perspective. *EHA*.
96. PORTER, J. B. & GARBOWSKI, M. 2014. The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am*, 28, 683-701, vi.
97. PUTTER, H., FIOCCO, M. & GESKUS, R. B. 2007. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*, 26, 2389-430.

98. RAJKUMAR, S. V., DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., BLADE, J., MERLINI, G., MATEOS, M.-V., KUMAR, S., HILLENGASS, J., KASTRITIS, E., RICHARDSON, P., LANDGREN, O., PAIVA, B., DISPENZIERI, A., WEISS, B., LELEU, X., ZWEEGMAN, S., LONIAL, S., ROSINOL, L., ZAMAGNI, E., JAGANNATH, S., SEZER, O., KRISTINSSON, S. Y., CAERS, J., USMANI, S. Z., LAHUERTA, J. J., JOHNSEN, H. E., BEKSAC, M., CAVO, M., GOLDSCHMIDT, H., TERPOS, E., KYLE, R. A., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. M. & MIGUEL, J. F. S. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, 15, e538-e548.
99. RALSTON, S. H., GALLACHER, S. J., PATEL, U., CAMPBELL, J. & BOYLE, I. T. 1990. Cancer-Associated Hypercalcemia: Morbidity and Mortality - Clinical Experience in 126 Treated Patients. *Annals of Internal Medicine*, 112, 499-504.
100. RICHARDSON, P. G., DELFORGE, M., BEKSAC, M., WEN, P., JONGEN, J. L., SEZER, O., TERPOS, E., MUNSHI, N., PALUMBO, A., RAJKUMAR, S. V., HAROUSSEAU, J. L., MOREAU, P., AVET-LOISEAU, H., LEE, J. H., CAVO, M., MERLINI, G., VOORHEES, P., CHNG, W. J., MAZUMDER, A., USMANI, S., EINSELE, H., COMENZO, R., ORLOWSKI, R., VESOLE, D., LAHUERTA, J. J., NIESVIZKY, R., SIEGEL, D., MATEOS, M. V., DIMOPOULOS, M., LONIAL, S., JAGANNATH, S., BLADE, J., MIGUEL, J. S., MORGAN, G., ANDERSON, K. C., DURIE, B. G. & SONNEVELD, P. 2011. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*, 26, 595-608.
101. RICHARDSON, P. G., SIEGEL, D., BAZ, R., KELLEY, S. L., MUNSHI, N. C., LAUBACH, J., SULLIVAN, D., ALSINA, M., SCHLOSSMAN, R. L., GHOBRIAL, I. M., DOSS, D., LOUGHNEY, N., MCBRIDE, L., BILOTTI, E., ANAND, P., NARDELLI, L., WEAR, S., LARKINS, G., CHEN, M., ZAKI, M. H., JACQUES, C. & ANDERSON, K. C. 2013. Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*, 121, 1961-67.
102. RICHARDSON, P. G., SIEGEL, D. S., VIJ, R., HOFMEISTER, C. C., BAZ, R., JAGANNATH, S., CHEN, C., LONIAL, S., JAKUBOWIAK, A., BAHLIS, N., SONG, K., BELCH, A., RAJE, N., SHUSTIK, C., LENTZSCH, S., LACY, M., MIKHAEL, J., MATOUS, J., VESOLE, D., CHEN, M., ZAKI, M. H., JACQUES, C., YU, Z. & ANDERSON, K. C. 2014. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*, 123, 1826-32.
103. ROBINS, J. M. & TSIATIS, A. A. 1991. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun. Statist.-Theory Meth.*, 20, 2609-2631.
104. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., BELCH, A., PALUMBO, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. 2013a. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14, 1055-1066.

105. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., HUDGENS, S., YU, X. & STERNAS, L. 2013b. Efficacy, safety, and QOL in MM-003, a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM)+low-dose dexamethasone (LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*, 475-476.
106. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ROCAFIGUERA, A. O., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. 2013c. MM-003: A phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*.
107. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., RENNER, C., BAHLIS, N. & YU, X. 2013d. Patient outcomes by prior therapies and depth of response: Analysis of MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) Vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*.
108. SAN MIGUEL, J., WEISEL, K., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., RENNER, C., JACQUES, C. & BAHLIS, N. 2014. MM-003, a phase 3 study of pomalidomide+low-dose dexamethasone vs. High-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: Outcomes by prior therapy and response depth. *Haematologica*, 110.
109. SAN MIGUEL, J. F., WEISEL, K. C., SONG, K. W., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., RENNER, C., BAHLIS, N. J., YU, X., TEASDALE, T., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. H. & DIMOPOULOS, M. A. 2015. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*.
110. SMITH, A., WISLOFF, F., SAMSON, D., FORUM, U. K. M., NORDIC MYELOMA STUDY, G. & BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN, H. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132, 410-51.
111. SNOWDEN, J. A., AHMEDZAI, S. H., ASHCROFT, J., D'SA, S., LITTLEWOOD, T., LOW, E., LUCRAFT, H., MACLEAN, R., FEYLER, S., PRATT, G. & BIRD, J. M. 2011. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*, 154, 76-103.

112. SONG, K., DIMOPOULOS, M., WEISEL, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., SPENCER, A., KNOP, S., RENNER, C., BAHLIS, N., AMATYA, R., YU, X., MONZINI, M. S., STERNAS, L. & ZAKI, M. 2013. Pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) improves health-related quality of life (HRQoL) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed refractory multiple myeloma (RRMM) patients enrolled in MM-003 phase 3 randomized trial. *Blood*.
113. SONG, K. W., DIMOPOULOS, M. A., WEISEL, K., MOREAU, P., PALUMBO, A., BELCH, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., STERNAS, L., YU, X., AMATYA, R., MONZINI, M. S., ZAKI, M., JACQUES, C. & SAN MIGUEL, S. 2015. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, Letters to the Editors, 63-67.
114. SONNEVELD, P., VERELST, S. G., LEWIS, P., GRAY-SCHOPFER, V., HUTCHINGS, A., NIXON, A. & PETRUCCI, M. T. 2013. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*, 1-11.
115. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
116. STRINGER, S., BASNAYAKE, K., HUTCHISON, C. & COCKWELL, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011, 493697.
117. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER) & CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH (CBER) 2007. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics
118. WEISEL, K. 2013. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone may be new standard for MM* [Online]. Chicago: Oncology Practice Digital Network. Available: [http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=213126&cHash=da03e20e36](http://www.oncologypractice.com/index.php?id=4892&type=98&tx_ttnews[tt_news]=213126&cHash=da03e20e36) [Accessed 13.05.2015 2015].
119. WEISEL, K., DIMOPOULOS, M., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., ALEGRE, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & SAN MIGUEL, J. 2013a. Analysis of MM-003 patients with moderate renal impairment using pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + lodex) vs. high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Haematologica*, 105.
120. WEISEL, K., DIMOPOULOS, M., SONG, K. W., MOREAU, P., PALUMBO, A., BELCH, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., STERNAS, L., YU, X., AMATYA, R., GIBSON, C. J., ZAKI, M., JACQUES, C. & SAN MIGUEL, J. 2015. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 15, 519-530.

121. WEISEL, K., SAN MIGUEL, J., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., KNOP, S., YU, X., WATKINS, L., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. 2013b. MM-003 phase 3 study of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone (POM+LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): POM+LoDEX is beneficial for elderly patients (> 65 years of age). *Blood*.
122. WEISEL, K., SAN MIGUEL, J., SONG, K., DELFORGE, M., LEWIS, P., YU, X., ZAKI, M., STERNAS, L. & DIMOPOULOS, M. 2014. Impact of ECOG Performance Status on Overall Survival and HRQoL in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients From the MM-003 Trial of Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (DEX) vs High-Dose DEX. *EHA 19th Annual Meeting, June 12-15, 2014*. Mailand, Italien.
123. WISLOFF, F., EIKA, S., HIPPE, E., HJORTH, M., HOLMBERG, E., KAASA, S., PALVA, I. & WESTIN, J. 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 92, 604-613.
124. WONG, S. S. L., WILCZYNSKI, N. L. & HAYNES, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94, 451-455.
125. WYRWICH, K. W., NIENABER, N. A., TIERNEY, W. M. & WOLINSKY, F. D. 1999. Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Medical Care*, 37, 469-478.
126. YEH, H. S. & BERENSON, J. R. 2006. Treatment for myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*, 12, 6279s-6284s.

**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>23</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>23</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**

<b>Datenbankname</b>	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1948 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#*</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
2	CCTR93	860.688
3	FT=POMALIDOMID#	41
4	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	0
5	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	2
6	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	0
7	3 TO 6	41
8	CT=MULTIPLE MYELOMA	1.176
9	CT=MULTIPLE MYELOMAS	1.176
10	CT=PLASMA CELL MYELOMA	1.176
11	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	1.176
12	CT=MYELOMATOSES	1.176
13	CT=MYELOMATOSIS	1.176
14	CT=PLASMACYTOMA	18
15	CT=PLASMACYTOMAS	18
16	CT=KAHLER DISEASE	1.176
17	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	1.940
18	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	12
19	FT=MYELOMATOS%S	28
20	FT=PLASMA%YTOM##	22
21	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	0
22	8 TO 21	1.957
23	FT=(RELAPS? # REFRA%T? # MYELOM? OR REFRA%T? # RELAPS? # MYELOM? OR RRMM)	149
24	22 AND FT=(RELAPS? OR RECURRENT? OR REFRA%T? OR REZIDIVIERT?)	453
25	FT=(RELAPS? ?, MYELOM?. OR RECURRENT? ?, MYELOM?. OR REZIDIVIERT? ?, MYELOM?. OR REFRA%T? ?, MYELOM?.)	327
26	FT=(RELAPS? ?, MM. OR RECURRENT? ?, MM. OR REFRA%T? ?, MM. OR REZIDIVIERT? ?, MM.)	277
27	23 TO 26	633
28	7 AND 27	36

\*Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 52.254.562 Hits)

<b>Datenbankname</b>	ME60 (MEDLINE)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1960 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (Wong et al., 2006)	
<b>#*</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
29	ME60	25.078.118
30	TE=POMALIDOMIDE	156
31	FT=POMALIDOMID#	280
32	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	35
33	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	56
34	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	1
35	30 TO 34	302
36	CT=MULTIPLE MYELOMA	32.347
37	CT=MULTIPLE MYELOMAS	32.347
38	CT=PLASMA CELL MYELOMA	32.347
39	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	32.347
40	CT=MYELOMATOSES	32.347
41	CT=MYELOMATOSIS	32.347
42	CT=PLASMACYTOMA	7.636
43	CT=PLASMACYTOMAS	7.636
44	CT=KAHLER DISEASE	32.347
45	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	39.643
46	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	2.184
47	FT=MYELOMATOS%S	739
48	FT=PLASMA%YTOM##	9.532
49	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	213
50	36 TO 49	47.174
51	FT=(RELAPS? # REFRA%T? # MYELOM? OR REFRA%T? # RELAPS? # MYELOM? OR RRMM)	744
52	50 AND FT=(RELAPS? OR RECURRENT? OR REFRA%T? OR REZIDIVIERT?)	4.381
53	FT=(RELAPS? ?, MYELOM?. OR RECURRENT? ?, MYELOM?. OR REZIDIVIERT? ?, MYELOM?. OR REFRA%T? ?, MYELOM?.)	2.853
54	FT=(RELAPS? ?, MM. OR RECURRENT? ?, MM. OR REFRA%T? ?, MM. OR REZIDIVIERT? ?, MM.)	3.031
55	51 TO 54	6.894
56	35 AND 55	109
57	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89.035

58	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	390.311
59	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.033
60	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	96.554
61	CT=RANDOMIZATION	82.960
62	CT=DOUBLE BLIND STUDY	128.738
63	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	23.858
64	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	9.732
65	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.026
66	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.075
67	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6.695
68	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	228
69	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.366
70	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	64.925
71	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	43.485
72	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.422.133
73	(63 TO 71) AND 72	33.946
74	57 TO 62 OR 73	653.485
75	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	390.311
76	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	409.528
77	PLACEBO/(TI; AB; CT)	168.412
78	75 TO 77	659.415
79	56 AND 74	8
80	56 AND 78	11
81	79 OR 80	12
82	81 AND LA=(ENGL; GERM)	12

\*Suchschritt 1-28: Siehe Suche in Cochrane-Datenbank

<b>Datenbankname</b>	EM74 (EMBASE)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (Wong et al., 2006)	
<b>#*</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
83	EM74	26.315.756
84	CT=POMALIDOMIDE	1.210
85	TE=POMALIDOMIDE	710
86	CT=IMNOVID	1.210
87	CT=POMALYST	1.210
88	CT=ACTIMID	1.210
89	FT=POMALIDOMID#	1.076
90	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	166
91	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	244
92	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	2
93	84 TO 92	1.253
94	CT=MULTIPLE MYELOMA	50.983
95	CT=PLASMA CELL MYELOMA	50.983
96	CT=MYELOMATOSIS	50.983
97	CT=PLASMACYTOMA	7.828
98	CT=KAHLER DISEASE	50.983
99	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	55.533
100	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	981
101	FT=MYELOMATOS%S	515
102	FT=PLASMA%YTOM##	9.627
103	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	115
104	94 TO 103	62.055
105	FT=(RELAPS? # REFRA%T? # MYELOM? OR REFRA%T? # RELAPS? # MYELOM? OR RRMM)	1.576
106	104 AND FT=(RELAPS? OR RECURRENT? OR REFRA%T? OR REZIDI-VIERT?)	9.524
107	FT=(RELAPS? ?, MYELOM?. OR RECURRENT? ?, MYELOM?. OR REZIDIVIERT? ?, MYELOM?. OR REFRA%T? ?, MYELOM?.)	5.036
108	FT=(RELAPS? ?, MM. OR RECURRENT? ?, MM. OR REFRA%T? ?, MM. OR REZIDIVIERT? ?, MM.)	5.271
109	105 TO 108	12.918
110	93 AND 109	460

111	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	201.065
112	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	382.721
113	CT=OPEN STUDY	19.843
114	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	15.343
115	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	15.698
116	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	624
117	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	48.272
118	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	20.495
119	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	1.854
120	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	5.557
121	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	117.844
122	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	58.417
123	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.701.802
124	(114 TO 122) AND 123	79.324
125	111 TO 113 OR 124	492.538
126	RANDOM?/(TI; AB)	990.291
127	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	351.047
128	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	158.756
129	126 TO 128	1.208.869
130	110 AND 125	89
131	110 AND 129	100
132	130 OR 131	132
133	132 NOT SU=MEDLINE	131
134	133 AND LA=(ENGL; GERM)	130
135	CCTR93; ME60; EM74	52.254.562
136	28 OR 82 OR 134	178
137	check duplicates: unique in s=136	171
138	134 AND 137	123

\*Suchschritt 1-82: Siehe Suche in Cochrane-und MEDLINE-Datenbank

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

Nicht anwendbar. Die Literaturrecherche wurde ausschließlich für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid durchgeführt, da auf Basis der umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Herleitung der ZVT für die Patientengruppe A in Abschnitt 3.1 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu einem bestimmten Wirkstoff bzw. BSC gefunden wurden.

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

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

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

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

**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**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015
<b>Suchstrategie</b>	Pomalidomid OR Pomalidomide OR Actimid OR Imnovid OR Pomalyst [Search Term] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	62

<b>Studienregister</b>	<b>EU clinical trials register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015
<b>Suchstrategie</b>	Pomalidomid [Search] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Pomalidomide [Search] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Actimid [Search] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Imnovid [Search] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Pomalyst [Search] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
<b>Treffer</b>	18

<b>Studienregister</b>	<b>ICTRP Search Portal</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.07.2015
<b>Suchstrategie</b>	Pomalidomid OR Pomalidomide OR Actimid OR Innovid OR Pomalyst [Search]
<b>Treffer</b>	87

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<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>	06.07.2015
<b>Suchstrategie</b>	Pomalidomid [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomide [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Actimid [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Innovid [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalyst [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomid [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomide [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Actimid [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Innovid [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalyst [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomid [Product Name/Code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomide [Product Name/Code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Actimid [Product Name/Code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Innovid [Product Name/Code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalyst [Product Name/Code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomid [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalidomide [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]

	Actimid [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Imnovid [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Pomalyst [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
<b>Treffer</b>	10

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

Nicht anwendbar. Die Literaturrecherche wurde ausschließlich für das zu bewertende Arzneimittel Pomalidomid durchgeführt, da auf Basis der umfassenden systematischen Literaturrecherche zur Herleitung der ZVT für die Patientengruppe A in Abschnitt 3.1 keine Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu einem bestimmten Wirkstoff bzw. BSC gefunden wurden.

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

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

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

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

**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**

Es wurden keine Texte durch Sichtung des Volltextes ausgeschlossen.

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

Nicht anwendbar, da keine Studien für einen indirekten Vergleich gefunden wurden (siehe systematische Literaturrecherche Modul 3.1.2).

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

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

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

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

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

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

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

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT01464034	Academic Myeloma Consortium Criterium Inc. Onyx Pharmaceuticals Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 22-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034</a>	Studientyp
2	NCT01997840	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. ClinicalTrialsGov: ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. 22-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840</a>	I
3	NCT02176213	Ajai Chari Celgene Corporation Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrialsGov: Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 2-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213</a>	Studientyp
4	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation Millennium Pharmaceuticals, I. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma. 12-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275</a>	C
5	NCT02092922	Array BioPharma. ClinicalTrialsGov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM). 15-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922</a>	I
6	NCT02289222	Ashraf Badros Merck Sharp & Dohme Corp. University of Maryland. ClinicalTrialsGov: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 22-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222</a>	Studientyp
7	NCT01570387	Boston Medical Center Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: A Phase I/II Trial of Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously-Treated AL Amyloidosis. 28-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387</a>	P
8	NCT00072722	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Safety and Efficacy of CC-4047 in Subjects With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC). 18-12-2006. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072722</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT00537511	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: A Phase I/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) and Safety of CC-4047 (Pomalidomide) Administered in Conjunction With Cisplatin and Etoposide. 7-5-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537511</a>	Studientyp
10	NCT00717522	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Efficacy and Safety Study of CC-4047 (Pomalidomide) to Treat Advanced Soft Tissue Sarcoma. 6-3-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717522</a>	P
11	NCT01324947	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 2-5-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947</a>	Studientyp
12	NCT02045017	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency. 23-1-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017</a>	Studientyp
13	NCT01712789	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Evaluation of Safety of Pomalidomide in Combination With Dexamethasone (Low Dose) in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 22-8-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789</a>	Studientyp
14	NCT00833833	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 4-11-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833</a>	C
15	NCT01946477	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide in Combination With Low Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Plus Low Dose Dexamethasone as Second Line Treatment. 12-12-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477</a>	Studientyp
16	NCT00463385	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: A Phase II Study of Pomalidomide in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. 11-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463385</a>	P
17	NCT02155634	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Continuous Lenalidomide Therapy Versus Observation Following Induction Without Lenalidomide, Pomalidomide or Thalidomide in Myeloma. 5-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155634</a>	P
18	NCT02011113	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 18-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113</a>	Studientyp
19	NCT01178281	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Phase-3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pomalidomide in Persons With Myeloproliferative-Neoplasm-Associated Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence. 23-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178281</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01734928	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 24-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928</a>	I
21	NCT01559129	Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Study of Pomalidomide (CC-4047) to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effectiveness for Subjects With Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. 14-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559129</a>	P
22	NCT02119468	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrialsGov: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 8-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468</a>	I
23	NCT01754402	Cristina Gasparetto Celgene Corporation Duke University. ClinicalTrialsGov: Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma. 17-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402</a>	Studientyp
24	NCT01166113	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide. 21-3-2012. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113</a>	Studientyp
25	NCT01432600	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. 22-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600</a>	I
26	NCT01243944	Incyte Corporation Novartis Pharmaceuticals. ClinicalTrialsGov: Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). 8-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243944</a>	P
27	NCT02244125	Institut Curie IFM (Intergroupe Français du Myélome) Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial. 16-9-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125</a>	I
28	NCT01510613	IRCCS Policlinico S.Matteo. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide and Dexamethasone (PDex) in AL Amyloidosis. 12-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510613</a>	P
29	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics, I. ClinicalTrialsGov: Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination w/ Backbone Treatments for Resistant/Refractory Multiple Myeloma. 18-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042</a>	I

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02336815	Karyopharm Therapeutics, I. ClinicalTrialsGov: Phase 2b Open-Label Single-Arm Selinexor (KPT-330) + Low-Dose Dexamethasone in Patients w/ Multiple Myeloma Quad-refractory to Previous Therapies. 8-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815</a>	I
31	NCT01946152	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide and Dexamethasone With Growth Factor Support. 30-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152</a>	Studientyp
32	NCT00946270	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide for Myelofibrosis Patients. 24-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946270</a>	P
33	NCT01807286	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide With Melphalan and Dexamethasone for Untreated Systemic AL Amyloidosis. 20-2-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807286</a>	P
34	NCT00558896	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrialsGov: CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis. 28-5-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896</a>	Studientyp
35	NCT00669578	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrialsGov: CC-4047 in Treating Patients With Myelofibrosis. 20-6-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669578</a>	P
36	NCT01212952	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrialsGov: Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 23-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952</a>	Studientyp
37	NCT01745588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Celgene Corporation Weill Medical College of Cornell University North Shore University Hospital Rutgers Cancer Institute of New Jersey State University of New York - Upstate Medical University. ClinicalTrialsGov: Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047 <sup>®</sup> ) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 8-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588</a>	C
38	NCT01421186	MorphoSys AG. ClinicalTrialsGov: A Phase I/IIa Study of Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 (MOR202) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 18-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186</a>	I
39	NCT01688466	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrialsGov: Pomalidomide for Chronic Graft-versus-Host Disease. 17-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688466</a>	P
40	NCT01495598	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrialsGov: Pomalidomide for Kaposi Sarcoma in People With or Without HIV. 19-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495598</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT02228512	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrialsGov: Study of Pomalidomide Combined With Modified DA-EPOCH and Rituximab in KSHV-Associated Lymphomas. 6-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228512</a>	P
42	NCT02158702	National University Hospital, S. C. C. ClinicalTrialsGov: Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib. 5-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702</a>	Studientyp
43	NCT02188368	Oncotherapeutics Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. 10-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368</a>	Studientyp
44	NCT01541332	Oncotherapeutics Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 13-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332</a>	Studientyp
45	NCT01999335	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrialsGov: A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 24-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335</a>	I
46	NCT02384083	PETHEMA Foundation Array BioPharma Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients. 9-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083</a>	C
47	NCT00540579	SCRI Development Innovations, L. C. C. ClinicalTrialsGov: CC-4047 With Gemcitabine for Untreated Advanced Carcinoma of the Pancreas. 8-2-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540579</a>	P
48	NCT01135199	Stanford University Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide for Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 7-4-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135199</a>	P
49	NCT02185820	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland University of Turin, I. ClinicalTrialsGov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). 9-7-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820</a>	Studientyp
50	NCT02046915	University Hospital Tuebingen. ClinicalTrialsGov: Phase II Multi-center, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasonE and Cyclophosphamide. 10-7-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915</a>	Studientyp
51	NCT01053949	University Hospital, L. C. C. ClinicalTrialsGov: IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma. 19-11-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949</a>	C
52	NCT01745640	University Hospital, L. C. C. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide and Dexamethasone Effects in Multiple Myeloma Patients With Del 17p or t (4;14). 28-5-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640</a>	Studientyp

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT01177735	University of Arkansas Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma. 18-2-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735</a>	Studientyp
54	NCT01665794	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrialsGov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 22-6-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794</a>	Studientyp
55	NCT02406222	University of Leeds Myeloma UK Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 29-3-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222</a>	Studientyp
56	NCT00949364	University of Ulm. ClinicalTrialsGov: Pomalidomide in Patients With Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage. 9-9-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949364</a>	P
57	NCT01644110	University of Ulm. ClinicalTrialsGov: Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients With Primary and Secondary MF. 10-12-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644110</a>	P
58	NCT00770757	Washington University School of Medicine. ClinicalTrialsGov: CC-4047 (Pomalidomide) for Graft vs. Host Disease. 9-8-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770757</a>	P
59	NCT01159574	Weill Medical College of Cornell University Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma. 18-2-2011. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574</a>	I
60	NCT01979276	Weill Medical College of Cornell University Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma. 22-11-2013. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276</a>	I
61	NCT01319422	Yale University Celgene Corporation. ClinicalTrialsGov: Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 12-6-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422</a>	C
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
62	2014-001051-23	Array BioPharma Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study of Single-agent Filanesib (ARRY-520) in Patients With Advanced Multiple Myeloma. 20-10-2014. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001051-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001051-23</a>	I
63	2014-001052-39	Array BioPharma Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus .. 2-11-2014. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39</a>	I

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	2007-005670-31	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, multicenter, open-label, single arm, two-stage study to evaluate the efficacy and safety of CC-4047 (Pomalidomide) in patients with advanced soft tissue sarcomas who have relapsed or are.. 13-3-2009. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005670-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005670-31</a>	P
65	2010-018965-42	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE-3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO COMPARE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE IN SUBJECTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM -ASSOCIATED M.. 3-11-2010. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018965-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018965-42</a>	P
66	2010-023343-16	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multicenter, single-arm study for the safety and efficacy of pomalidomide (CC-4047) monotherapy for subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: a companion st.. 31-3-2011. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023343-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023343-16</a>	Studientyp
67	2012-001888-78	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY WITH POMALIDOMIDE IN COMBINATION WITH LOW DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. 22-10-2012. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001888-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001888-78</a>	Studientyp
68	2010-023047-15	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Proof-of-Concept, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Pomalidomide (CC.. 15-3-2012. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023047-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023047-15</a>	P
69	2013-001903-36	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2 MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE (CC-4047) IN COMBINATION WITH LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MY.. 20-1-2014. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001903-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001903-36</a>	Studientyp
70	2014-000268-17	Celgene Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE, BORTEZOMIB AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE VERSUS BORTEZOMIB AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJEC.. 30-3-2015. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000268-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000268-17</a>	I

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	2009-013319-36	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude Multicentrique Randomisée En-Ouvert de Phase II du Pomalidomide avec la Dexaméthasone dans le Myélome Multiple en rechute ou réfractaire, en progression, n'ayant préalablement pas obtenu au... 2-9-2009. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013319-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013319-36</a>	C
72	2011-002081-20	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Dexamethasone in Progressive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma patients with deletion 17p or translocation (4;14) Adverse Karyotypi.. 13-5-2013. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002081-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002081-20</a>	Studientyp
73	2013-001432-22	INSTITUT CURIE. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in relapse/refractory Multiple Myeloma patients who were first treated within the IFM/DFCI 2009 trial. 25-7-2014. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001432-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001432-22</a>	Studientyp
74	2014-005341-44	Medical University of Graz. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. 4-5-2015. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44</a>	I
75	2011-001787-22	OSPEDALE POLICLINICO S.MATTEO. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, phase II study of Pomalidomide and Dexamethasone (PDex) for previously treated patients with AL amyloidosis. 2-5-2012. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001787-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001787-22</a>	P
76	2013-003678-29	Universitätsklinikum Tübingen. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II multicenter, open-label, single arm clinical study of pomalidomide and dexamethasone in relapsed myeloma plus response adapted cyclophosphamide as a tailored innovative strategy. 31-3-2014. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003678-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003678-29</a>	Studientyp
77	2009-010738-23	Universitätsklinikum Ulm. ClinicalTrialsRegister.eu: Multi-Center Phase II Study with Pomalidomide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage. 12-11-2009. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010738-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010738-23</a>	P
78	2012-002431-29	University Hospital of Ulm. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase-Ib/II Study of Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis. 23-7-2013. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002431-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002431-29</a>	P
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	NCT01464034	Academic Myeloma Consortium. WHOICTRP: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 19-10-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464034</a>	Studientyp
80	NCT01997840	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. WHOICTRP: ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. 20-11-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997840</a>	I
81	NCT02189343	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. WHOICTRP: Phase 1b Study Evaluating ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. 30-5-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02189343</a>	I
82	NCT02400242	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. WHOICTRP: Study of ACY-241 Alone and in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma. 3-3-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400242">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400242</a>	C
83	NCT02176213	Ajai, C. WHOICTRP: Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 25-6-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02176213">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02176213</a>	Studientyp
84	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology. WHOICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma. 26-11-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275</a>	C
85	NCT00946270	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Pomalidomide for Myelofibrosis Patients. 23-7-2009. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946270">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946270</a>	P
86	NCT01198067	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Pomalidomide for Relapse/Refractory Waldenstrom's. 9-8-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198067</a>	P
87	NCT01946152	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone With Growth Factor Support. 16-9-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946152">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946152</a>	Studientyp
88	NCT01807286	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Pomalidomide With Melphalan and Dexamethasone for Untreated Systemic AL Amyloidosis. 3-6-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807286">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807286</a>	P
89	NCT02289222	Ashraf, B. WHOICTRP: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 17-10-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289222</a>	Studientyp
90	NCT01728259	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. WHOICTRP: First-line Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone For AL Amyloidosis or LCDD. 13-11-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728259">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01728259</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	NCT01570387	Boston Medical Center. WHOICTRP: A Phase I/II Trial of Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously-Treated AL Amyloidosis. 27-2-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570387">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01570387</a>	P
92	NCT00537511	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Phase I/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) and Safety of CC-4047 (Pomalidomide) Administered in Conjunction With Cisplatin and Etoposide. 27-9-2007. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537511</a>	Studientyp
93	NCT00463385	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Phase II Study of Pomalidomide in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. 19-4-2007. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463385</a>	P
94	EUCTR2007-005670-31-AT	Celgene Corporation. WHOICTRP: A phase 2, multicenter, open-label, single arm, two-stage study to evaluate the efficacy and safety of CC-4047 (Pomalidomide) in patients with advanced soft tissue sarcomas who have relapsed or are refractory to systemic anticancer therapy. 21-7-2008. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005670-31-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005670-31-AT</a>	P
95	NCT00717522	Celgene Corporation. WHOICTRP: Efficacy and Safety Study of CC-4047 (Pomalidomide) to Treat Advanced Soft Tissue Sarcoma. 16-7-2008. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00717522</a>	P
96	NCT00833833	Celgene Corporation. WHOICTRP: MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 30-1-2009. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833833</a>	C
97	EUCTR2010-023343-16-BE	Celgene Corporation. WHOICTRP: An open-label study for the safety and efficacy of pomalidomide in refractory or refractory/relapsed multiple myeloma subjects. 13-12-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023343-16-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023343-16-BE</a>	Studientyp
98	NCT01178281	Celgene Corporation. WHOICTRP: Phase-3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pomalidomide in Persons With Myeloproliferative-Neoplasm-Associated Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence. 15-7-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01178281">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01178281</a>	P
99	NCT01474330	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Multiple-ascending-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Pomalidomide (CC-4047) in Healthy Male Subjects. 16-11-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474330</a>	P
100	EUCTR2010-023047-15-DE	Celgene Corporation. WHOICTRP: A study to see if pomalidomide is safe and works to treat patients with sclerosis affecting the skin on the whole body and that also have lung disease. 12-8-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023047-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023047-15-DE</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT01497093	Celgene Corporation. WHOICTRP: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 20-12-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497093">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497093</a>	Studientyp
102	NCT01707407	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Effect of CYP450 and P-gp Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Pomalidomide (CC-4047) in Healthy Male Subjects. 10-12-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01707407">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01707407</a>	P
103	EUCTR2012-001888-78-ES	Celgene Corporation. WHOICTRP: Evaluation of pomalidomide with dexamethasone (low dose) in patients with Multiple Myeloma (MM) whose disease did not respond to the previous treatment or, has come back after the previous treatment. 8-9-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001888-78-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001888-78-ES</a>	Studientyp
104	NCT01568294	Celgene Corporation. WHOICTRP: Japanese Phase 1 Study to Evaluate Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 29-3-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568294">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568294</a>	Studientyp
105	NCT01632826	Celgene Corporation. WHOICTRP: Pomalidomide (POM) in Combination With Low Dose Dexamethasone (LD-Dex) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 29-6-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632826">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632826</a>	Studientyp
106	NCT01734928	Celgene Corporation. WHOICTRP: Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 23-11-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734928</a>	I
107	NCT01575925	Celgene Corporation. WHOICTRP: Study of Pomalidomide to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety for Patients With Multiply Myeloma and Impaired Renal Function (POM Renal). 4-10-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575925</a>	C
108	NCT01522547	Celgene Corporation. WHOICTRP: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety and Effectiveness of Pomalidomide for Patients With Sickle Cell Disease. 27-1-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01522547</a>	P
109	NCT01986894	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Phase 1 QT Study in Healthy Male Subjects. 11-12-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986894">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986894</a>	P
110	NCT02011113	Celgene Corporation. WHOICTRP: Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 12-10-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011113</a>	Studientyp
111	NCT01946477	Celgene Corporation. WHOICTRP: Pomalidomide in Combination With Low Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Plus Low Dose Dexamethasone as Second Line Treatment. 17-9-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946477</a>	Studientyp

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	EUCTR2013-001903-36-IT	Celgene Corporation. WHOICTRP: Study at several sites to evaluate pomalidomide taken with dexamethasone (low dose) in patients with Multiple Myeloma (MM) and impaired kidney function who did not respond to the previous treatment or whose disease has returned after the previous treatment. 7-9-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001903-36-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001903-36-IT</a>	Studientyp
113	NCT01835561	Celgene Corporation. WHOICTRP: Study to Evaluate Pharmacokinetics of Pomalidomide in Hepatically Impaired Males. 17-4-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835561</a>	P
114	NCT02164955	Celgene Corporation. WHOICTRP: A Post Authorisation Registry of IMNOVID (Pomalidomide) for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 13-6-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164955</a>	Studientyp
115	NCT02155634	Celgene Corporation. WHOICTRP: Continuous Lenalidomide Therapy Versus Observation Following Induction Without Lenalidomide, Pomalidomide or Thalidomide in Myeloma. 6-2-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155634</a>	P
116	NCT02168205	Celgene Corporation. WHOICTRP: Food Effect and CYP1A2 Induction Study in Healthy Subjects. 18-6-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168205">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168205</a>	P
117	NCT01432600	Center and Research Institute, H. L. M. C. WHOICTRP: Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. 9-9-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432600</a>	I
118	EUCTR2009-013319-36-FR	CENTRE HOSPITALIER UNIV. WHOICTRP: Etude Multicentrique Randomisée En-Ouvert de Phase II du Pomalidomide avec la Dexaméthasone dans le Myélome Multiple en rechute ou réfractaire, en progression, n'ayant préalablement pas obtenu au moins une réponse partielle au Bortézomib et au Lénalidomide – IFM 2009-02 - Pomalidomide et Dexamethasone Phase 2 Myelome. 7-7-2009. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013319-36-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013319-36-FR</a>	C
119	EUCTR2011-002081-20-FR	CENTRE HOSPITALIER UNIV. WHOICTRP: A Multicenter Open label Phase II study of Pomalidomide and Dexamethasone in Progressive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma patients with deletion 17p or translocation (4;14) Adverse Karyotypic Abnormalities. IFM 2010-02. 30-5-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002081-20-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002081-20-FR</a>	Studientyp
120	NCT02119468	City of Hope Medical Center. WHOICTRP: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 17-4-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468</a>	I
121	NCT01754402	Cristina, G. WHOICTRP: Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma. 27-11-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754402</a>	Studientyp

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	NCT01166113	Fondazione Neoplasie, S. O. WHOICTRP: Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide. 16-7-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01166113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01166113</a>	Studientyp
123	ACTRN12615000447550	Hospital, A. H. WHOICTRP: A 2-stage Phase II study of combination pomalidomide and low dose dexamethasone therapy in patients with relapsed myeloma previously treated with lenalidomide maintenance post Autologous Stem Cell Transplant (LEOPARD follow-on study). 5-8-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261500447550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261500447550</a>	Studientyp
124	NCT02244125	Institut, C. WHOICTRP: A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial. 9-8-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244125</a>	I
125	NCT02075996	iOMEDICO, A. G. WHOICTRP: Non-interventional Study With Pomalidomide (Imnovid®). 27-2-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075996">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075996</a>	Studientyp
126	NCT01510613	IRCCS Policlinico S.Matteo. WHOICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone (PDex) in AL Amyloidosis. 1-11-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01510613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01510613</a>	P
127	NCT01998971	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHOICTRP: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. 25-11-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998971">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01998971</a>	I
128	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics, I. WHOICTRP: Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination w/ Backbone Treatments for Resistant/Refractory Multiple Myeloma. 13-1-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042</a>	I
129	NCT00558896	Mayo, C. WHOICTRP: CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis. 14-11-2007. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558896</a>	Studientyp
130	NCT01212952	Mayo, C. WHOICTRP: Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 29-9-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212952</a>	Studientyp
131	NCT01722305	Mayo, C. WHOICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma or Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Intraocular Lymphoma. 11-2-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722305">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722305</a>	P

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT01745588	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHOICTRP: Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047 <sup>®</sup> ) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 12-6-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01745588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01745588</a>	C
133	NCT01495598	National Cancer Institute. WHOICTRP: Pomalidomide for Kaposi Sarcoma in People With or Without HIV. 16-12-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495598">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495598</a>	P
134	NCT01688466	National Cancer Institute. WHOICTRP: Pomalidomide for Chronic Graft-versus-Host Disease. 15-9-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688466">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688466</a>	P
135	NCT02029950	National Cancer Institute. WHOICTRP: Pomalidomide After Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. 1-6-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02029950</a>	P
136	NCT02228512	National Cancer Institute. WHOICTRP: Study of Pomalidomide Combined With Modified DA-EPOCH and Rituximab in KSHV-Associated Lymphomas. 27-8-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228512</a>	P
137	NCT02415153	National Cancer Institute. WHOICTRP: Pomalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive or Refractory Central Nervous System Tumors. 13-4-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415153</a>	P
138	NCT02158702	National University Hospital. WHOICTRP: Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib. 6-5-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158702">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158702</a>	Studientyp
139	NCT01889420	New Mexico Cancer Care Alliance. WHOICTRP: Phase I Trial of Everolimus, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 26-6-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889420</a>	I
140	NCT01541332	Oncotherapeutics. WHOICTRP: Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 20-2-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541332">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541332</a>	Studientyp
141	NCT02188368	Oncotherapeutics. WHOICTRP: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. 7-7-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02188368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02188368</a>	Studientyp
142	NCT01999335	Onyx Therapeutics. WHOICTRP: A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 25-11-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999335">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999335</a>	I

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
143	ACTRN12612000338864	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHOICTRP: A prospective randomised Phase II study of single agent pomalidomide maintenance versus combination pomalidomide and low dose dexamethasone maintenance following induction with the combination of pomalidomide and low dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory myeloma previously treated with lenalidomide. 23-3-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864</a>	C
144	NCT02384083	PETHEMA Foundation. WHOICTRP: Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients. 3-1-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384083">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384083</a>	Studientyp
145	NCT02283775	Sanofi. WHOICTRP: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. 11-3-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283775">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283775</a>	I
146	NCT00540579	SCRI Development Innovations, L. L. C. WHOICTRP: CC-4047 With Gemcitabine for Untreated Advanced Carcinoma of the Pancreas. 10-5-2007. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540579">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540579</a>	P
147	NCT01135199	Stanford University. WHOICTRP: Pomalidomide for Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 28-5-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135199">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135199</a>	P
148	NCT01078974	Steven, P. T. WHOICTRP: Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. 3-1-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01078974</a>	P
149	NCT02185820	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. WHOICTRP: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). 7-7-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185820</a>	Studientyp
150	NCT02287558	The Cleveland Clinic WHOICTRP: Pomalidomide in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Transfusion-Dependent Vascular Ectasia: a Phase I Study. 11-6-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287558">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287558</a>	P
151	NCT02103335	Triphase Research and Development. WHOICTRP: Combination Study of Pomalidomide, Marizomib, and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 27-3-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103335">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103335</a>	I
152	EUCTR2009-010738-23-DE	Universitätsklinikum Ulm. WHOICTRP: Multi-Center Phase II Study with Pomalidomide in Patients with. 9-9-2009. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010738-23-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010738-23-DE</a>	P
153	NCT02046915	University Hospital Tuebingen. WHOICTRP: Phase II Multicenter, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasone and Cyclophosphamide. 22-1-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046915">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02046915</a>	Studientyp

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	NCT01177735	University of Arkansas. WHOICTRP: Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma. 14-5-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177735">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177735</a>	Studientyp
155	NCT01665794	University of Chicago. WHOICTRP: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 13-8-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665794</a>	Studientyp
156	NCT02406222	University of Leeds. WHOICTRP: Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). 18-2-2015. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406222</a>	Studientyp
157	ISRCTN24593488	University of Leeds (UK). WHOICTRP: Pomalidomide Specific Targeting in Relapsed and Refractory Myeloma (MUK Seven). 3-7-2014. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24593488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24593488</a>	Studientyp
158	NCT00949364	University of Ulm. WHOICTRP: Pomalidomide in Patients With Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage. 28-7-2009. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949364">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949364</a>	P
159	NCT01644110	University of Ulm. WHOICTRP: Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients With Primary and Secondary MF. 16-7-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644110</a>	P
160	NCT00770757	Washington University School of Medicine. WHOICTRP: CC-4047 (Pomalidomide) for Graft vs. Host Disease. 10-7-2008. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770757">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00770757</a>	P
161	NCT01537861	Washington University School of Medicine. WHOICTRP: Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma. 15-2-2012. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861</a>	I
162	NCT01159574	Weill Medical College of Cornell University. WHOICTRP: Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma. 16-6-2010. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159574</a>	I
163	NCT01979276	Weill Medical College of Cornell University. WHOICTRP: Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma. 25-10-2013. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979276">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979276</a>	I
164	NCT01319422	Yale University. WHOICTRP: Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 14-3-2011. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01319422</a>	C
<i>PharmNet.Bund</i>			
165	2014-001051-23	Array BioPharma Inc. PharmNetBund: A Multicenter Phase 2 Study of Single-agent Filanesib (ARRY-520) in Patients With Advanced Multiple Myeloma. 4-9-2014.	I

Nr.	Identifikations-Nr	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	2014-001052-39	Array BioPharma Inc. PharmNetBund: The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) +Carfilzomib Versus Single-agent Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma . 7-1-2015.	I
167	2010-018965-42	Celgene Corporation. PharmNetBund: A PHASE-3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO COMPARE EFFICACY AND SAFETY OF POMALIDOMIDE IN SUBJECTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM -ASSOCIATED MYELOFIBROSIS AND RED BLOOD CELL-TRANSFUSION-DEPENDENCE . 9-2-2011.	P
168	2010-023343-16	Celgene Corporation. PharmNetBund: Open-label, multi-center, single-arm study for the safety and efficacy of pomalidomide (CC-4047) monotherapy for subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: a companion study for clinical trial CC-4047-MM-003 . 14-1-2011.	Studientyp
169	2012-001888-78	Celgene Corporation. PharmNetBund: A MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY WITH POMALIDOMIDE IN COMBINATION WITH LOW DOSE DEXAMETHASONE IN SUBJECTS WITH REFRACTORY OR RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA . 18-10-2012.	Studientyp
170	2010-023047-15	Celgene Corporation. PharmNetBund: A Phase 2 Proof-of-Concept, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) In Subjects with Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease . 9-2-2012.	P
171	2013-003678-29	Universitätsklinikum Tübingen. PharmNetBund: Phase II multicenter, open-label, single arm clinical Study of Pomalidomide and dexamethasone in Relapsed myeloma Plus response adapted Cyclophosphamide as a Tailored Innovative strategy . 28-3-2014.	Studientyp
172	2009-010738-23	Universitätsklinikum Ulm. PharmNetBund: Multi-Center Phase II Study with Pomalidomide in Patients with Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage . 12-11-2009.	P
173	2012-002431-29	University Hospital of Ulm. PharmNetBund: A Phase-Ib/II Study of Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis . 19-6-2013.	P
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datum:  <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated  <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration  <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde  C: <i>Comparison</i> (Vergleichstherapie); I: Intervention; P: Population;</p>			

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

Nicht anwendbar, da keine Studien für einen indirekten Vergleich gefunden wurden (siehe Studienregistersuche Modul 3.1.2).

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

Nicht anwendbar. Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

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

Nicht anwendbar. Keine weiteren Untersuchungen wurden in die Bewertung einbezogen.

**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 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-003

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit und der Sicherheit von Pom+LD-Dex und HD-Dex bei Studienteilnehmern mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem MM</li> </ul> Hypothesen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nullhypothese: Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt in der Pom+LD-Dex-Gruppe gleich jener der HD-Dex-Gruppe</li> <li>Alternativhypothese Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt in der Pom+LD-Dex-Gruppe höher als jene der HD-Dex-Gruppe</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2: 1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> n. a., da ereignisgesteuert <b>Design:</b> 2-armig, parallel, aktiv-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (06/2011) <ul style="list-style-type: none"> <li>Einstufung von SPMs als SUE und Berichten über die gesamte Studiendauer</li> <li>Bestätigung der durch Prüfarzte erhobenen PD durch das IRAC bei allen Studienteilnehmern, um Verzerrungen zu minimieren</li> <li>Änderung des Einschlusskriterium Messbarer M-Proteinspiegel im Serum von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1,0 g/dl auf 0.5 g/dl, da die einzuschließende Studienpopulation stark vorbehandelt war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums <i>Serum Bilirubin-Spiegel</i>, um einen Einschluss von Patienten mit erblicher Hyperbilirubinämie zu ermöglichen, da bei ihnen der höhere Bilirubinspiegel nicht durch Leberinsuffizienz verursacht ist.</li> </ul> <p>Amendment 3 (11/11)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums <i>Keine maligne Vorerkrankung</i> außer Krankheitsfreiheit seit <math>\geq 5</math> J statt <math>\geq 3</math> J</li> <li>• Einschluss von Patienten mit PD während einer Therapie mit Alkylanzien, insofern <math>\geq 2</math> Zyklen gegeben wurden</li> <li>• Änderung des Ausschlusskriteriums <i>Allogene Knochenmarks- oder periphere Blutstammzelltransplantation</i> <math>\leq 12</math> Mo vor Beginn der Studienmedikation: Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten und diese nicht mind. 4 Wo (statt 12 Mo) vor Studienbeginn beenden, qualifizieren nicht für die Studie</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> J bei Gabe des <i>informed consent</i></li> <li>• Verständnis und Gabe eines <i>informed consent</i></li> <li>• Fähigkeit vorgesehene Untersuchungen und andere im Studienprotokoll spezifizierten Prozeduren einzuhalten</li> <li>• Dokumentierte MM-Diagnose und messbarer M-Proteinspiegel im Serum (<math>\geq 0,5</math> g/dl) oder Urin (<math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>• <math>\geq 2</math> vorangegangene Myelom-Therapielinien</li> <li>• Refraktäres oder rezidiviertes und refraktäres MM, definiert als dokumentierte Krankheitsprogression während oder innerhalb 60 d nach Beenden der letzten Myelom-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primär refraktär: Kein Ansprechen <math>&gt;PD</math> auf jegliche vorangegangene Myelom-Therapie</li> <li>- Rezidivierend und refraktär: Rezidiv nach Ansprechen <math>\geq SD</math> für <math>\geq 2</math> Behandlungszyklen und PD während oder innerhalb 60 d nach Beenden der letzten Myelom-Therapie</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> konsekutive Therapiezyklen (inkl. Lenalidomid und Bortezomib)</li> <li>• Vorgegangene Therapie mit Alkylanzien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Teil einer Stammzelltransplantation oder</li> <li>- <math>\geq 6</math> konsekutive Zyklen einer Alkylanzien-basierten Therapie oder</li> <li>- PD während einer Behandlung mit Alkylanzien (Gabe von <math>\geq 2</math> Zyklen)</li> </ul> </li> <li>• Versagen der letzten Lenalidomid-basierten Behandlung (PD während oder innerhalb 60 d nach Therapieende oder bei Ansprechen <math>\geq</math>PR Rezidiv innerhalb 6 Mo nach Therapieende)</li> <li>• Versagen der letzten Bortezomib-haltigen Therapie (PD innerhalb 60 d nach Therapieende, bei Ansprechen <math>\geq</math>PR Rezidiv innerhalb 6 Mo nach Therapieende oder Teilnehmer ohne Ansprechen <math>\geq</math>MR und mit Unverträglichkeit/Toxizität nach <math>\geq 2</math> Zyklen einer Bortezomibbasierten Therapie)</li> <li>• ECOG PS <math>\leq 2</math></li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter nur bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>- gleichzeitiger Durchführung zweier zuverlässiger Kontrazeptionsmaßnahmen oder vollständiger heterosexueller Abstinenz für <math>\geq 28</math> d vor Studienbeginn, während der Studie und <math>\geq 28</math> d nach Ende der Studienmedikation und regelmäßige Durchführung von Schwangerschaftstests in diesem Zeitraum</li> <li>- Verzicht auf Stillen während und 28 d nach Studienteilnahme</li> </ul> </li> <li>• Männern nur bei Bereitschaft <ul style="list-style-type: none"> <li>- während und 28 d nach Studienteilnahme bei sexuellen Kontakten mit Frauen im gebärfähigen Alter Latex-Kondome zu verwenden</li> <li>- auf Samen- und Spermaspenden während der Pomalidomidtherapie und 28 d nach Ende der Studienmedikation zu verzichten</li> </ul> </li> <li>• Verzicht auf Blutspende während der Studienmedikation und 28 d nach Ende der Studientherapie</li> <li>• Zusage, keine Studienmedikation weiterzugeben</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Anzahl Neutrophiler &lt;1000/<math>\mu</math>l</li> <li>• Thrombozyten &lt;75.000/<math>\mu</math>l für Teilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark &lt;50 % bzw. &lt;30.000/<math>\mu</math>l für Teilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark <math>\geq</math>50 %</li> <li>• Kreatinin-Clearance &lt;45 ml/min berechnet aus der Cockcroft-Gault-Formel; falls Berechnung aus dem 24 h Urin <math>\geq</math>45 ml/min, ist ein Einschluss erlaubt</li> <li>• Korrigiertes Calcium im Serum &gt;14 mg/dl</li> <li>• Hb &lt;8 g/dl (vorherige Erythrozyten-Transfusion oder Gabe von rekombinantem humanen EPO erlaubt)</li> <li>• Serum SGOT/AST oder SGPT/ALT &gt;das 3-fache des oberen Normwerts</li> <li>• Serum Bilirubin-Spiegel &gt;2,0 mg/dl oder &gt;das 3-fache des oberen Normwerts für Teilnehmer mit erblicher gutartiger Hyperbilirubinämie</li> <li>• Maligne Vorerkrankung (außer MM, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Zervix- oder Brustkarzinome, zufälliger histologischer Befund von Prostata-Krebs mit TNM Status T1a oder T1b), sofern der Teilnehmer nicht seit <math>\geq</math>5 J krankheitsfrei war</li> <li>• Vorherige Therapie mit Pomalidomid</li> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber Thalidomid, Lenalidomid oder Dexamethason</li> <li>• Resistenz auf HD-Dex in der letzten Behandlungslinie</li> <li>• Periphere Neuropathie <math>\geq</math>Grad 2</li> <li>• Allogene Knochenmarks- oder periphere Blutstammzelltransplantation <math>\leq</math>12 Mo vor Beginn der Studienmedikation und kein Abbruch der immunsuppressiven Behandlung <math>\geq</math>4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation und momentane immunsuppressive Behandlung erforderlich</li> <li>• Geplante oder erforderliche Stammzelltransplantation</li> <li>• Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV), Myokardinfarkt innerhalb 12 Mo vor Beginn der Studienmedikation oder instabile oder schwer einstellbare Angina pectoris (inkl. Prinzmetal Angina pectoris)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine der folgenden Behandlungen innerhalb 14 d vor Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmapherese</li> <li>- Aufwendige Operation</li> <li>- Strahlentherapie</li> <li>- Jegliche medikamentöse Myelomtherapie</li> </ul> </li> <li>• Jegliche nicht durch den Sponsor genehmigte Anwendung von Prüfärzneimitteln innerhalb von 28 d oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlungsbeginn</li> <li>• Dauerhafte Gabe von Steroiden oder Immunsuppressiva erfordernde Erkrankungen; Gabe von &gt;10 mg Prednison oder äquivalentem Steroid/d innerhalb 3 Wo vor Studieneinschluss</li> <li>• Jegliche durch Studienteilnahme zu nicht akzeptablen Risiken führende Erkrankung (inkl. auffälliger Laborwerte)</li> <li>• Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern könnten</li> <li>• Keine Möglichkeit/Bereitschaft zur prophylaktischen Thrombosebehandlung</li> <li>• Jegliche schwerwiegende Erkrankung, auffällige Laborwerte oder psychische Erkrankung, die die Gabe des <i>informed consent</i> behindern</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Bekannte HIV - oder aktive, infektiöse Hepatitis A, B oder C Infektion</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Christian Jacques, MD (Celgene Corporation 86 Morris Avenue, Summit, NJ, USA)</p> <p>93 Studienzentren: Europa (58), Australien (10), UK (10), Kanada (10), Russland (4), USA (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>A: Pom+LD-Dex</b></p> <p>Teilnehmer ≤75 J:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pom (p. o.): 4 mg an d 1-21 eines 28 d Zyklus</li> <li>• LD-Dex (p. o.): 40 mg an d 1,8,15 und 22 eines 28 d Zyklus</li> </ul> <p>Teilnehmer &gt;75 J:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pom (p. o.): 4 mg an d 1-21 eines 28 d Zyklus</li> <li>• LD-Dex (p. o.): 20 mg an d 1,8,15 und 22 eines 28 d Zyklus</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>B: HD-Dex</b> Teilnehmer $\leq 75$ J: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HD-Dex (p. o.): 40 mg an d 1-4, d 9-12 und d 17-20 eines 28 d Zyklus</li> </ul> Teilnehmer $> 75$ J: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HD-Dex (p. o.): 20 mg an d 1-4, d 9-12 und d 17-20 eines 28 d Zyklus</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS*</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS*</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Ansprechrate gemäß den IMWG-Kriterien</li> <li>• Ansprechrate gemäß den EBMT-Kriterien</li> <li>• TTP</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Ansprechdauer</li> <li>• Klinisches Ansprechen               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung des Hb-Werts</li> <li>- Verbesserung von Knochenschmerzen</li> <li>- Verbesserung der Nierenfunktion</li> <li>- Verbesserung des ECOG PS</li> </ul> </li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <b>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG PS: d 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression</li> <li>• Lebensqualität: EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30, EQ-5D; elektronische Übermittlung an die Studienteilnehmer an d 1 jedes Zyklus (inkl. Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch oder Progression</li> <li>• Ansprechen: d 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 und bei Therapieende, alle 28 d während des PFS <i>follow-up</i></li> <li>• OS: alle 84 d, beginnend 28 d nach Studienende für 5 Jahre ab Randomisierung</li> </ul> <b>Definitionen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien oder Tod</li> <li>• OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien</li> <li>• TTP: Zeit ab Randomisierung bis Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (<math>\geq</math>PR) gemäß den IMWG- oder EMBT-Kriterien</li> <li>• Ansprechdauer: Zeit ab dem ersten dokumentierten Ansprechen (<math>\geq</math>PR) bis Krankheitsprogression</li> <li>• Klinisches Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung des Hb-Wertes um <math>\geq 1</math> Kategorie ab <i>Baseline</i> in CTCAE Grad für Hb-Spiegel</li> <li>- Verbesserung der Knochenschmerzen um <math>\geq 1</math> Kategorie ab <i>Baseline</i> bzgl. der Antworten auf das EORTC MM Modul (QLQ-MY20), Frage 1</li> <li>- Verbesserung der Nierenfunktion um <math>\geq 1</math> Kategorie ab <i>Baseline</i>, für Nierenfunktionen, die in normal, Grad 1 (Kreatinin-Clearance 60 ml/min-unterer Normalwert) oder Grad 2 (Kreatinin-Clearance 45-60 ml/min</li> <li>- Verbesserung des ECOG PS Status um <math>\geq 1</math> Kategorie ab <i>Baseline</i></li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplante Aufnahme von 426 Teilnehmern (A: 284; B: 142)</p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 242 Ereignisse (Progression oder Tod) nötig, um ein HR von 1,5 zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen (Zweiseitiges Signifikanzniveau=5 %, Teststärke=85 %)</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 212 Ereignisse (Tod) nötig um ein HR von 1,5 zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen (Zweiseitiges Signifikanzniveau=5 %, Teststärke=81 %)</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Zwischenanalyse für PFS (<i>Futility-Analyse</i>) nach Krankheitsprogression oder Tod bei 50 % der geplanten Ereignisse (=121); Erwägen eines Studienabbruchs bei Unterschreiten der Futility Grenze</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Geplante Zwischenanalyse für OS auf überragende Wirksamkeit zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse oder bei 106 Todesfällen, Studienabbruch bei Überschreiten des O'Brien-Fleming-Grenzwertes für Überlegenheit</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten <i>interactive voice/web response system</i> (IVRS/IWRS)</li> </ul>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung innerhalb der Strata</p> <p>Strata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (<math>\leq 75</math> J vs. <math>&gt; 75</math> J)</li> <li>Krankheitspopulation (Refraktäre Erkrankung mit Progression innerhalb 60 Tagen auf Lenalidomid und Bortezomib vs. rezidierte und refraktäre Erkrankung mit Ansprechen <math>\geq</math> PR und Progression innerhalb von 6 Monaten vs. refraktäre/intolerante Erkrankung/Teilnehmer, mit Intoleranz/Toxizität nach <math>\geq 2</math> Bortezomibzyklen.</li> <li>Anzahl Vortherapien (2 vs. <math>&gt; 2</math>)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch ausgewiesenes Studienpersonal an den Studienzentren Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch ein IVRS ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet</p> <p>Review aller Effektivitätsdaten durch ein verblindetes, unabhängiges Entscheidungskomitee (IRAC). Verblindete Festlegung des Ansprechens und der Progression</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: Schätzung der Überlebensfunktionen für PFS durch Kaplan-Meier Methode; Vergleich der Überlebensfunktionen durch stratifizierten <i>Log-Rank-Test</i></li> <li>• Ansprechen gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien: Vergleich der Ansprech-raten durch exakten Test</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen, klinisches Ansprechen: Vergleich durch Wilcoxon-Rangsummen-Test</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen für OS und PFS in den Strata</li> <li>• Zusätzliche Analysen für OS und PFS (Geschlecht, zytogenetische Kategorien bei Studieneinschluss, Ansprechen-Status am Ende des Zyklus 2)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<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	<p>a) Interventionsgruppe: 302 Patienten, Kontrollgruppe: 153 Patienten</p> <p>b) Interventionsgruppe: 300 Patienten, Kontrollgruppe: 149 Patienten</p> <p>c) Interventionsgruppe: 302 Patienten, Kontrollgruppe: 153 Patienten</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A: Pom+LD-Dex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (60,9 %)</li> <li>• UE (9,3 %)</li> <li>• Tod (7,9 %)</li> <li>• Rücknahme des <i>informed consent</i> (2,6 %)</li> <li>• <i>Lost-to-follow-up</i> (0,7 %)</li> <li>• Andere Gründe (6,6 %)</li> </ul> <p><b>B: HD-Dex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (62,1 %)</li> <li>• UE (10,5 %)</li> <li>• Tod (11,1 %)</li> <li>• Rücknahme des <i>informed consent</i> (3,9 %)</li> <li>• <i>Lost-to-follow-up</i> (0,7 %)</li> <li>• Andere Gründe (6,5 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 18.03.11 - 31.08.12</p> <p>Nachbeobachtung: 01.09.13</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	MM-003 wurde noch nicht beendet

**a: nach CONSORT 2010.**

\*MM-003 war auf PFS und OS gepowert (d. h. auch OS wurde confirmatorisch unter Einhaltung des globalen 5 % Signifikanzniveaus getestet)

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

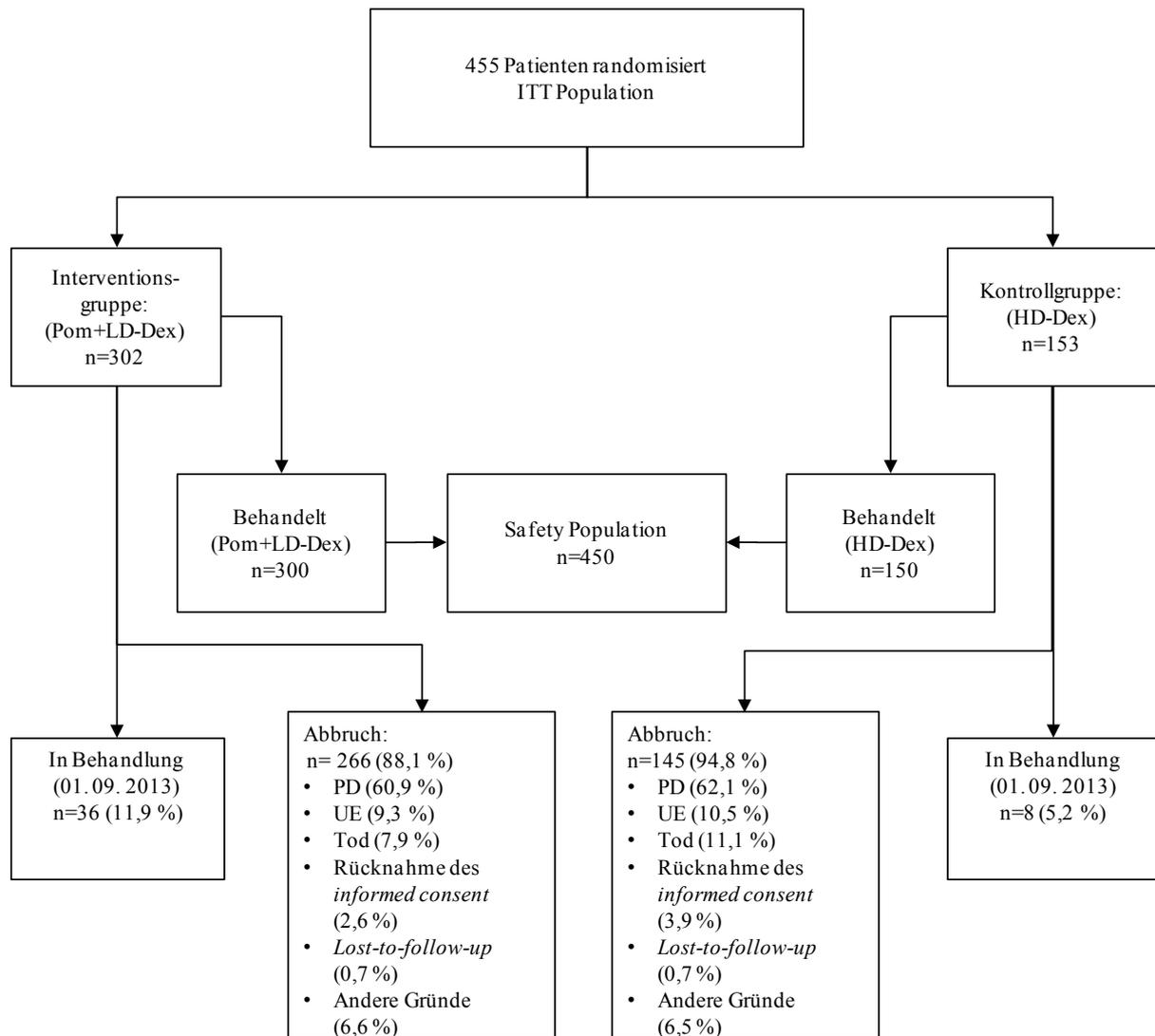


Abbildung 4-5 (Anhang): Flussdiagramm der eingeschlossenen Studie - RCT

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

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-003

**Studie: MM-003**

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

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	(A)
Studienprotokoll	(B)
Clinicaltrials.gov	(C)
Clinicaltrialsregister.eu	(D)
ICTRP	(E)

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

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

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

Angaben zum Kriterium:

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational Plan: Overall Study Design and Plan: Description*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Overall Study Design: Study Design*

---

1.

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

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

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

---

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

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

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

---

---

2.

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

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

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Method of Assigning Patients to Treatment Groups*

---

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

ja       unklar       nein

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

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Blinding*: Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: Kapitel/Abschnitt: *Treatments: Blinding*: Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die Endpunkte Progression und Ansprechen wurden jedoch von einem unabhängigen verblindeten Komitee (IRAC) beurteilt, so dass für diese Endpunkte bzgl. des unverblindeten Studiendesigns keine Verzerrung vorliegt. Da die Studie eine verblindete Beurteilung einiger Endpunkte vorsah, wird auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Auf Endpunktebene wird dargestellt, ob der jeweilige Endpunkt vom IRAC ausgewertet wurde und ob daraus folgend ein niedriges oder ein hohes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt vorlag.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

---

*A: Kapitel/Abschnitt: Ganzes Dokument*

---

*B: Kapitel/Abschnitt: Ganzes Dokument*

---

*C: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

*D: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

*E: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Verzerrungsaspekte auf Studienebene vor. Das unverblindete Studiendesign und die verblindete Bewertung des unabhängigen Komitees (IRAC) wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich dieses unterschiedlich auf die einzelnen Endpunkte auswirkt.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*A: Kapitel/Abschnitt: Investigational plan: MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt*

---

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

---

*A: Ganzes Dokument*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

ja       nein

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

---

Studienteilnehmer der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit nach Krankheitsprogression in eine Begleitstudie zu wechseln und dort mit Pomalidomid behandelt zu werden. Insgesamt lag der Anteil Studienteilnehmer, die zu einer Pomalidomid-basierten Therapie gewechselt haben für die drei Datenschnitte bei etwa 29, 53 bzw. 56 %, so dass hierdurch ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip, so dass sich dieser Effekt jedoch zuungunsten des Interventionsarms auswirkte. Durch die einseitige Verzerrung wird trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Discussion of the Study Design, Including the Choice of Control Groups*: Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC, Independent Response Adjudication Committee) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Die Zeitpunkte für eine Progression wurden von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

A: *Ganzes Dokument*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

---

*A: Kapitel/Abschnitt: Ganzes Dokument*

---

*B: Kapitel/Abschnitt: Ganzes Dokument*

---

*C: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

*D: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

*E: Kapitel/Abschnitt: Ganze Seite*

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch das progressionsfreie Überleben nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Progression (TTP)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

*A: Kapitel/Abschnitt: Discussion of the Study Design, Including the Choice of Control Groups: Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Die Zeitpunkte für eine Progression wurden von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt.*

---

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

---

*A: Ganzes Dokument*

---

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch die Zeit bis zur Progression nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

---

**Endpunkt: Ansprechen nach IMWG/EBMT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Discussion of the Study Design, Including the Choice of Control Groups*: Die behandelnden Ärzte und die Studienteilnehmer waren unverblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch an ein verblindetes Komitee (IRAC) weitergeleitet (für den Datenschnitt vom 7. September 2012). Das Ansprechen wurde von dem verblindeten IRAC festgelegt. Für spätere Datenschnitte wurde keine verblindete Bewertung mehr durchgeführt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A: *Ganzes Dokument*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

ja       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das niedrige Verzerrungspotential gilt für den ersten Datenschnitt vom 7. September 2012. Hierfür liegen keine verzerrenden Aspekte vor.

Nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt erfolgreich beendet wurde, wurde auch das Ansprechen nicht mehr von einem unverblindeten Komitee beurteilt. Für die späteren Datenschnitte liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor für die ein hohes Verzerrungspotential nicht ausgeschlossen werden kann.

---

**Endpunkt: Klinisches Ansprechen: Verbesserung des ECOG PS / der Knochenschmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational plan*: MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt

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

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

ja       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

**Endpunkt: Symptomlast gemäß Patientenfragebögen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational plan*: MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt

---

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

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

ja       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational plan*: MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt

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

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

ja       nein

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

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

**Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse & Nebenwirkungen gemäß EORTC QLQ-MY20****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Investigational plan*: MM-003 wurde mit offenem Studiendesign durchgeführt

---

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

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

ja       nein

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

---

A: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

B: Kapitel/Abschnitt: *Ganzes Dokument*

---

C: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

D: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

E: Kapitel/Abschnitt: *Ganze Seite*

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

MM-003 wurde mit offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine dadurch resultierende Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

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

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

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

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

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

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---