

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

Kyprolis® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	20
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	28
4.2.5.3 Meta-Analysen	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	59
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	59
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	60
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	63
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT	67
4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT	69

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	73
4.3.1.3.1.6	Sicherheit – RCT	78
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	85
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	91
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	91
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	91
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	92
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	92
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	94
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	95
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	96
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	96
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	97
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	98
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	99
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	99
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	101
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	107
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	108
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	108
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	108
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	108
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	108
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	110
4.7	Referenzliste.....	111
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		115
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		122
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		124

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 125
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 137
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 147

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung.....	21
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II).....	55
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	60
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-16: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben.....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.....	67
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Ansprechen.....	69

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	70
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	73
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-28: Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung.....	74
Tabelle 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gruppenunterschiede) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Sicherheit	78
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Sicherheit - Detailübersicht über unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 und SUE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem der Studienarmen auftreten - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASPIRE.....	86
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	92
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	92
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	95
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	98

Tabelle 4-46: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	102
Tabelle 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	107
Tabelle 4-48: Liste der eingeschlossenen Studien	110
Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE	137
Tabelle 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ASPIRE	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben	62
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben	66
Abbildung 4-5: Gesamtüberleben gemäß Tiefe der Remission	72

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
bid	zweimal täglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBR	Remission von klinischem Nutzen (Clinical Benefit Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia and Bone Lesions)
CTC	Common Terminology Criteria
d	Tag (dies)
d. h.	das heißt
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DDC	Dauer der Krankheitskontrolle (Duration of Disease Control)
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DOR	Dauer der Remission (Duration of Response)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde (hora)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IMiD	Immunmodulierende Substanz (Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
J.	Jahre
KI	Konfidenzintervall (CI: Confidence Interval)
KQ	Least Squares Mean Estimate
KRd	Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason
l	Liter
Len	Lenalidomid
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimally Important Difference
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom

Abkürzung	Bedeutung
mmol	Millimol
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MR	minimale Remission (Minimal Response)
n. a.	nicht anwendbar
n. e.	nicht erreicht (NE: Not Estimable)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NYHA	New York Heart Association
ONX	Onyx defined grouping
OR	Odds Ratio
ORCA	Onyx Response Computation Assessment
ORR	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	oral (per os)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, and Skin Changes)
PR	partielle Remission (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PS	Performance-Status
qd	täglich
QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
Rd	Lenalidomid und Dexamethason
RR	relatives Risiko
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQB	Standardized MedDRA Query (Broad scope)
SMQN	Standardized MedDRA Query (Narrow scope)
sog.	sogenannt

Abkürzung	Bedeutung
StD	stabiler Erkrankungszustand
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Zeit bis Krankheitsprogression (Time to Progression)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	zum Beispiel
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
ZNS	Zentralnervensystem

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nachfolgend KRd) bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nachfolgend Rd) zu bewerten?

Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden wurde Carfilzomib im Jahr 2008 der Status eines Orphan Drugs durch die Europäische Kommission gewährt (EU/3/08/548) (EU Kommission 2008).

Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a in Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen demnach nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von KRd gegenüber der Rezidiv-Standardtherapie Rd auf Grundlage der Zulassungsstudie (ASPIRE) dargestellt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie ASPIRE, eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von KRd im Vergleich zu Rd bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom herangezogen.

Rd gilt bei Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom als Therapiestandard in Deutschland. Daher erlauben die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse eine auf den Versorgungsalltag direkt übertragbare Einschätzung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurde eine Suche in Studienregistern und eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, um neben der Zulassungsstudie ASPIRE weitere relevante Studien mit Carfilzomib bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom zu identifizieren. Die Ein-/Ausschlusskriterien dieser Recherche sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Durch die Suche in Studienregistern und die bibliographische Literaturrecherche wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie ASPIRE erfolgte basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika (Anhang 4-F) in zwei Schritten.

In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im nachfolgenden Schritt wurde dann das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985]; $p=0,0182$). Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 73,3 % im KRd-Arm (95 %-KI: 68,6; 77,5) und bei 65,0 % im Rd-Arm (95 %-KI: 59,9; 69,5). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag bei 32,3 Monaten (95 %-KI: 31,7; 33,2) im KRd-Arm und 31,5 Monaten (95 %-KI: 30,8; 32,5) im Rd-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht.

Die deutliche Reduktion des Mortalitätsrisikos durch KRd gegenüber dem aktuellen Therapiestandard stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation (rezidiviertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine bemerkenswerte Verbesserung der Prognose der Patienten dar. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen bei einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer vor. Eine Behandlung mit KRd erzielt diese gegenüber dem Therapiestandard Rd durch eine 21 %ige Verringerung des Risikos zu versterben. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben war KRd gegenüber Rd deutlich überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies ist eine bemerkenswerte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber dem Therapiestandard und entspricht einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes durch KRd um 31 % (HR [95 %-KI] 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$). Die hier gezeigte Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens durch KRd auf über zwei Jahre kann in Hinblick auf die aktuell verfügbaren Therapieoptionen als eine bisher nicht erreichte Verbesserung für rezidivierte Myelompatienten gewertet werden. Patienten in der Rezidivsituation erreichen mit bisher zugelassenen Substanzen lediglich ein medianes progressionsfreies Überleben von etwa 6 bis maximal 18 Monaten (Dimopoulos et al. 2009, Garderet et al. 2012, San-Miguel et al. 2014, Stewart et al. 2014). Für Myelompatienten bedeutet eine Krankheitsprogression in

der Regel ein (Wieder)auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik und kann unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen klaren Zugewinn bezüglich der medianen Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie um 13,1 Monate (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777]; $p < 0,0001$). Diese Verlängerung ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden aufgeschoben werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten von Bedeutung.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden. Die Gesamtansprechrates (ORR) lag im KRd-Arm bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 20,5 Prozentpunkte (OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder stringente komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780]; $p < 0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834]; $p < 0,0001$). Die Tiefe der Remission war für Patienten in ASPIRE insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission ging mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Die Behandlung mit KRd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 7,4 Monate verlängern (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p < 0,0001$). Die längere Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses assoziiert sind.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit KRd erzielt gegenüber Rd eine bisher nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verbesserung und Verlängerung der Remission. In Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des beim multiplen Myelom breit eingesetzten und validierten European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 erhoben.

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zeigten KRd-Patienten im Vergleich zu Rd-Patienten über 18 Behandlungszyklen hinweg eine höhere Lebensqualität ($p < 0,0001$). Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (Responderanalyse) war KRd über alle Behandlungszyklen hinweg überlegen. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu und in Zyklus 18 erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; $p = 0,0041$).

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ASPIRE zeigen, dass die Erweiterung der Standardtherapie um Carfilzomib eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf ermöglicht. Hierbei ist zu betonen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern im Behandlungsverlauf sogar verbessert werden konnte. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Die durch KRd erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil zwischen KRd und Rd war insgesamt ausgeglichen. Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) (KRd: 96,9 %; Rd: 97,2 %; $p = 1,0000$) und bei über 50 % der Patienten beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (KRd: 59,7 %; Rd: 53,7 %; $p = 0,0971$) beobachtet. Die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 war in beiden Gruppen vergleichbar (KRd: 83,7 %; Rd: 80,7 %; $p = 0,3039$). Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war im KRd-Arm etwas geringer (KRd: 13,8 %; Rd: 16,7 %; $p = 0,2741$). Der Anteil der Studienteilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, war zwischen KRd und Rd ebenfalls ausgeglichen (KRd: 7,7 %; Rd: 8,5 %; $p = 0,6951$).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Neutropenien (KRd: 29,6 %; Rd: 26,5 %; $p = 0,3402$), Anämien (KRd: 17,9 %; Rd: 17,2 %; $p = 0,8510$), Thrombozytopenien (KRd: 16,6 %; Rd: 12,3 %; $p = 0,1037$) und Pneumonien (KRd: 12,5 %; Rd: 10,5 %; $p = 0,4333$).

Kardiale Erkrankungen (CTC-Grad ≥ 3) wie Herzinsuffizienz (KRd: 3,8 %; Rd: 1,8 %; $p = 0,1284$), ischämische Herzerkrankungen (KRd: 3,3 %; Rd: 2,1 %; $p = 0,3768$) und kardiale Arrhythmien (KRd: 2,3 %; Rd: 2,8 %; $p = 0,6584$) traten selten und in beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf. Ein akutes Nierenversagen trat in beiden Studienarmen

gleichermaßen auf (KRd: 3,3 %; Rd: 3,1 %; p=1,0000). Das Risiko für periphere Neuropathien, eine häufige therapiebedingte Toxizität, die beispielsweise vermehrt bei einer Bortezomib-Therapie auftritt, wurde durch KRd nicht erhöht (KRd: 4,3 %; Rd: 5,4 %; p=0,6722).

In der Gesamtschau bestehen **keine Hinweise** auf ein **erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial** von KRd im Vergleich zur Standardtherapie Rd, das sich negativ auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken könnte. Dies ist bemerkenswert, da zum einen im KRd-Arm Carfilzomib als Ergänzung zu der Zweifach-Therapiekombination Rd verabreicht wurde und zum anderen Patienten im KRd-Arm im Median deutlich länger behandelt wurden.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985] p-Wert: 0,0182	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 26,3 vs. 17,6 Monate HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001	Beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Median: 37,6 vs. 24,5 Monate HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777] p-Wert: <0,0001	
Ansprechen	Gesamtansprechrates: Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834] p-Wert: <0,0001	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Dauer der Remission: Monate (median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheits- zustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede: (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von KRd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	Beträchtlich
	Responderanalysen: (Verbesserung ≥ 10 Punkte, Zyklus 18) Ereignisse: 17,7 vs. 10,6 % OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73] p-Wert: 0,0041	
Sicherheit		
Mind. 1 UE	Ereignisse: 96,9 vs. 97,2 % OR [95 %-KI]: 0,922 [0,402; 2,114] p-Wert: 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 83,7 vs. 80,7 % OR [95 %-KI]: 1,224 [0,848; 1,768] p-Wert: 0,3039	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,7 vs. 53,7 % OR [95 %-KI]: 1,276 [0,961; 1,694] p-Wert: 0,0971	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 13,8 vs. 16,7 % OR [95 %-KI]: 0,796 [0,538; 1,178] p-Wert: 0,2741	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 7,7 vs. 8,5 % OR [95 %-KI]: 0,894 [0,534; 1,497] p-Wert: 0,6951	
CR: Komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission, vs.: Versus.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von KRd** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multipltem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, lang anhaltende Krankheitsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

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.

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von KRd bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie (ASPIRE) im Vergleich zu Rd zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

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 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschluss
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben
2	Intervention	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason
3	Vergleichstherapie^a	Lenalidomid+Dexamethason
4	Endpunkte^b	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studie
6	Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert
7	Publikationstyp^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

a: Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, wird als Vergleichstherapie diejenige medizinische Intervention verwendet, die in der randomisierten Zulassungsstudie (ASPIRE) gewählt worden ist.

b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-13, Tabelle 4-16, Tabelle 4-22, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-31.

c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Das Einschlusskriterium Studienpopulation wurde auf Basis des in der Fachinformation genannten Anwendungsgebiets ausgewählt (Amgen 2015c). Die weiteren Einschlusskriterien Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer wurden entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, anhand der Zulassungsstudie (ASPIRE) ausgewählt. Des Weiteren musste für einen Einschluss einer Studie der Publikationstyp den Kriterien des CONSORT-Statements genügen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen. Studien, die wenigstens eines der oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 07.10.2015). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde mittels 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 für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung nach Studientyp „Randomisierte kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten Carfilzomib bzw. Kyprolis[®] gesucht.

In dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten Carfilzomib bzw. Kyprolis[®] gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

Die Treffer wurden nach Microsoft-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Auswahl der Studien erfolgte gemäß einer Einteilung der Studiendatenbankeinträge in zugehörige Rubriken. Die Suche diente der Identifizierung von direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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 von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz 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 Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-6) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In clinicaltrials.gov mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: „Study Types“ – Interventional; „Study Designs“ – Randomized. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „Conditions“ dem Anwendungsgebiet multiples Myelom entsprechen und die in den Rubriken „Interventions“ und „Title“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit KRd schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus clinicaltrialsregister.eu mussten folgende Auswahlkriterien in unterschiedlichen Kategorien zutreffen: „Controlled“ – Yes; „Randomized“ – Yes. Darüber hinaus mussten die Rubriken „Term“ sowie „Medical Condition“ auf das Anwendungsgebiet multiples Myelom schließen lassen. Die in der Rubrik „Full Title“ beschriebene Intervention musste auf KRd hindeuten.

Studien aus International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP) wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „Study Type“ – Interventional; „Allocation“ – Randomized. Außerdem musste die „Rubrik „Health Condition(s) or Problems Study“ auf das Anwendungsgebiet multiples Myelom hindeuten. Abschließend musste in den Kategorien „Public Title“ und „Scientific Title“ KRd als Intervention beschrieben sein.

Studien aus PharmNet.Bund wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „full title of the trial“, „lay person title“ oder „abbreviated title“ auf das Anwendungsgebiet multiples Myelom oder ein Teilanwendungsgebiet und die beschriebene Intervention KRd schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß der oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (Schulz et al. 2010). Items 2b bis 14 sowie das CONSORT-Flow-Chart der CONSORT-Checkliste sind für die Studie ASPIRE separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

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

² 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.

³ 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.

Hierbei wurden sowohl die Checkliste als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2012) zur besseren Beurteilung der Studie herangezogen. Es wurden Angaben zum Ziel der Studie, Methodik und Ergebnisse gemacht. Die Methodik der Studie ASPIRE, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika wurden in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie ASPIRE wurden zur Beschreibung der Studienpopulation folgende Charakteristika dargestellt:

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Zytogenetische Risikogruppen (Einteilung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH))
- Kreatinin-Clearance
- β_2 -Mikroglobulinspiegel
- Behandlungsverlauf (Vortherapie) des multiplen Myeloms

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 Endpunkte der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Als patientenrelevanter Endpunkt zur Darstellung der Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen.

Endpunkt Gesamtüberleben

a. Operationalisierung und Validität:

In ASPIRE wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erhoben.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse, die zum Zeitpunkt des Vorliegens der Ergebnisse zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben durchgeführt wurde.

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

b. Patientenrelevanz:

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Ansprechen (Gesamtansprechrage, Tiefe der Remission und Dauer der Remission) zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkt progressionsfreies Überleben

a. Operationalisierung und Validität:

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde in ASPIRE als die Zeit in Monaten ab der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Es handelt sich hierbei um einen zusammengesetzten Endpunkt, der aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression besteht. Als Tod (jeglicher Ursache) wurden auch diese Ereignisse berücksichtigt, die vor einer Krankheitsprogression eintraten. Die Krankheitsprogression wurde gemäß der

International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (IMWG) durch ein Independent Review Committee (IRC) verblindet erhoben. Für eine Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden IMWG-Kriterien erfüllt sein:

- Anstieg um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert
 - der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder
 - der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder
 - der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg $\geq 10\%$)
- Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde gemäß IMWG-Kriterien bestimmt, welche im Anwendungsgebiet multiples Myelom international anerkannt und validiert sind (Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014a). Die IMWG-Kriterien werden ebenfalls in der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik des multiplen Myeloms empfohlen (DGHO 2013).

b. Patientenrelevanz:

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten gegeben. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant. Eine klinische Krankheitsprogression zieht in der Regel ein (Wieder-)auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen, eine dadurch bedingte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verkürzung der Lebenserwartung nach sich (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2013), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom im absolut überwiegenden Fall um eine unheilbare Erkrankung handelt.

Die Krankheitsprogression ist u. a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Diese sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplem Myelom (Jordan et al. 2014). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Zentralnervensystem (ZNS)-Symptomen bis hin zu

Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Neben ihrem Einfluss auf die Morbidität der Patienten korrelieren Knochenfrakturen, Infektionen und eine Niereninsuffizienz darüber hinaus mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Augustson et al. 2005, Saad et al. 2007). Nierenversagen und Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Folge des multiplen Myeloms und sollten soweit möglich vermieden oder hinausgezögert werden (Oshima et al. 2001, Herrera et al. 2004, DGHO 2013). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert (siehe Definition oben). Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt allgemein das Immunsystem, sodass anämiebedingte Symptome wie z. B. Fatigue, Atemnot und Herzrasen begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können.

Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und/oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).

Ein Aufschub der Progression, bemessen an den IMWG-Kriterien, stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel dar.

Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

a. Operationalisierung und Validität:

Der präspezifizierte explorative Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde erhoben als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelom-Therapie.

Patienten, die keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert.

Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie lässt sich unverzerrt darstellen und objektiv messen.

b. Patientenrelevanz:

Der Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie ist für die Patienten besonders relevant, da er den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Laut der aktuellen validierten IMWG-Konsensus-Empfehlungen ist eine nachfolgende Therapie indiziert, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien (klinischer Progress: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion), d. h. ein Endorganschaden, auftritt (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014). Insbesondere eine

krankheitsbedingte Schädigung der Niere, erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nierenversagen zu vermeiden. Darüber hinaus wird bei hoher Tumorlast und rascher Verdopplung der M-Proteinkonzentration ein Therapiebeginn bereits vor dem Nachweis der CRAB-Kriterien empfohlen (signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik), da eine starke Zunahme der Tumormasse schnell zu Endorganschäden führen kann (Rajkumar et al. 2011).

Eine möglichst lange Zeit bis zur nachfolgenden Therapie ist ein wichtiges Therapieziel, denn sie bedeutet für die Patienten eine möglichst lange symptomfreie Zeit, ohne (neue) therapeutische Nebenwirkungen. Als Therapie des erneuten Rezidivs (nachfolgende Therapie) stehen Behandlungen zur Verfügung, die für den Patienten wiederum belastend und mit starken Nebenwirkungen verbunden sein können. Darüber hinaus führen das Fortschreiten der Erkrankung und die Erfordernis einer anderen, weiteren Tumortherapie bei dem Patienten zu psychischen Belastungen. Der Patient nimmt wahr, dass die Erkrankung fortschreitet, die Behandlungsalternativen weniger werden und er sich im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befindet. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie geht in der Regel auch mit einer Verlängerung des behandlungsfreien Intervalls einher. Insbesondere diese Zeit zwischen den Therapielinien, in denen der Patient keine Therapie mit möglicherweise belastenden Nebenwirkungen erhält, ist für den Patienten bedeutend.

Die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist daher als patientenrelevant anzusehen.

Endpunkte zum Ansprechen (Gesamtansprechrage, Tiefe der Remission und Dauer der Remission)

a. Operationalisierung und Validität:

Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien (Durie et al. 2006) durch ein verblindetes IRC festgelegt. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt (Durie et al. 2006, NCCN 2015) und werden ebenfalls in der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik empfohlen (DGHO 2013).

Gesamtansprechrage:

Zur Bestimmung des sekundären Endpunkts Gesamtansprechrage wurde der Anteil der Studienteilnehmer definiert, die eines der folgenden IMWG-Kriterien erreichten:

- Stringente komplette Remission (sCR)
 - Negative Immunfixation in Serum und Urin und
 - Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
 - <5 % Plasmazellen im Knochenmark und

- normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum und
- Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark
- **Komplette Remission (CR)**
 - Negative Immunfixation in Serum und Urin und
 - Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
 - <5 % Plasmazellen im Knochenmark
- **Sehr gute partielle Remission (VGPR)**
 - M-Protein in Serum und Urin nachweisbar durch Immunfixation, nicht durch Elektrophorese oder
 - ≥ 90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf <100 mg/24 h
- **Partielle Remission (PR)**
 - ≥ 50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um >90 % oder auf <200 mg/24h im Urin und
 - falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen ≥ 50 %

Tiefe der Remission (definiert als $\geq CR$ (sCR+CR) bzw. $\geq VGPR$ (sCR+CR+VGPR)):

Die Tiefe der Remission wurde (post-hoc) anhand des Anteils der Studienteilnehmer definiert, die mindestens eine komplette Remission ($\geq CR = sCR + CR$) bzw. mindestens eine sehr gute partielle Remission ($\geq VGPR = sCR + CR + VGPR$) erfahren.

Dauer der Remission (DOR):

Die Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache wurde als Dauer der Remission definiert (sekundärer Endpunkt).

Die Endpunkte zum Ansprechen wurden gemäß der IMWG-Kriterien operationalisiert, welche international anerkannt und validiert sind (Durie et al. 2006, NCCN 2015).

b. **Patientenrelevanz:**

Die Gesamtansprechrates, die Tiefe und die Dauer der Remission wurden in ASPIRE anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien bestimmt (Durie et al. 2006, NCCN 2015) und sind patientenrelevant.

Das Ansprechen wird unter anderem anhand der M-Proteinkonzentration und der Plasmazellanzahl im Knochenmark bestimmt. Die Verbesserung und vor allem die Normalisierung beider Parameter, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, senkt die Morbidität und bewahrt oder verbessert in der Regel die Lebensqualität der Patienten (Smith et al. 2005, Jordan et al. 2014).

Eine drastische Reduktion oder im besten Fall die längerfristige Eliminierung des M-Proteins im Serum/Urin kann das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz und als Folge ein Nierenversagen verhindern oder zumindest deutlich verzögern (Bladé et al. 1998). Nierenversagen gehört zu den häufigsten Todesursachen in Folge des multiplen Myeloms (Oshima et al. 2001, Herrera et al. 2004) und sollte soweit möglich vermieden oder aufgeschoben werden (DGHO 2013).

Die deutliche Reduktion der Plasmazellinfiltration bzw. Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, ist für die Regeneration des Knochen- und Knochenmarkgewebes bedeutend. Die patientenrelevanten Symptome wie Fatigue, schwere Infektionen, ZNS-Symptome (z. B. Verwirrung, Somnolenz und Koma) oder Knochenschmerzen können dadurch aufgelöst oder zumindest deutlich vermindert werden.

Ein tiefes Ansprechen ermöglicht zudem eine lange Remission, beides Faktoren die auch in der Rezidivsituation mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergehen (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Straka et al. 2012, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2014).

Daher sind die Tiefe und die Dauer des Ansprechens in der Behandlung des multiplen Myeloms grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden der Patienten. Die hierzu entwickelten Fragebögen werden häufig durch die Patienten selbst beantwortet (Patient Reported Outcomes, PRO).

a. Operationalisierung und Validität:

In ASPIRE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als sekundärer Endpunkt anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Als explorative Endpunkte wurden zwei funktionale Skalen (Physische Funktion und Rollenfunktion) und drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ausgewertet.

Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität erfolgte im vorliegenden Dossier anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Der QLQ-C30 Fragebogen wurde von der EORTC als multi-dimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Der EORTC QLQ-C30 wird in der klinischen Prüfung onkologischer Arzneimittel umfangreich eingesetzt und es liegt eine

umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur und psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor (Amgen 2014a).

Die Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet. Die Fragebögen (Papier) wurden von den Patienten zu Studienbeginn (Tag 1, Zyklus 1) und am Tag 1 der Zyklen 3, 6, 12 und 18 ausgefüllt. Die Fragebögen wurden nur von Patienten ausgefüllt, die die Studienmedikation in einem der Studienarme erhalten haben. Zusätzlich wurden die Fragebögen noch zur Visite am Behandlungsende (30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation) ausgehändigt. Da das Studienende für jeden Patienten individuell unterschiedlich ist und der Wert zum Behandlungsende wahrscheinlich mit dem Grund des Behandlungsabbruchs zusammenhängt, wurden im vorliegenden Dossier gemäß a priori festgelegtem Analyseplan nur die Fragebögen bis einschließlich Zyklus 18 dargestellt und ausgewertet, um auf die Ergebnisse während der randomisierten Behandlungsphase mit Carfilzomib zu fokussieren.

Die Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung wurde definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM) unter der Missing at Random-Annahme verglichen (Mallinckrodt et al. 2008). Das Modell berücksichtigte die festen kategorialen Einflussfaktoren Behandlungsgruppe, Zyklus, Interaktion Behandlungsgruppe*Zyklus und die zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren sowie die festen kontinuierlichen Einflussfaktoren Skalenwerte zur Baseline und die Baseline Skalenwerte*Zyklus Interaktion. Der Faktor Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

Die Minimally Important Difference (MID) bildet den kleinsten Gruppenunterschied eines Messinstruments ab, der als klinisch relevant angesehen werden kann (Jaeschke et al. 1989). Für die Interpretation der Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde für Gruppenunterschiede auf Grundlage verfügbarer Literatur eine MID von 5 Punkten präspezifiziert (Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011, Delforge et al. 2012).

Zusätzlich wurden Responderanalysen durchgeführt (post-hoc), um den Anteil der Patienten mit einer individuell klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität zu ermitteln (IQWiG 2015). Für diese Analysen wurde eine individuelle Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den Zyklen 3, 6, 12 und 18 gegenüber Studienbeginn festgelegt (Osoba et al. 1998, Cocks et al. 2011). Dieser als klinisch relevant angesehene Schwellenwert wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2013) und bereits in klinischen Studien herangezogen (Stockler et al. 2014).

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte wurde zwischen den Studienarmen zu jedem relevanten Zyklus mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen. Für die Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Angaben (Missing Data) als Patienten ohne Verbesserung gewertet.

Die Validität des EORTC QLQ-C30 wurde für Patienten mit multiplem Myelom mehrfach bestätigt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen als validiertes Messinstrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2014).

b. Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (G-BA 2014).

Sicherheit

Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels müssen bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens auch die unerwünschten Wirkungen betrachtet werden.

a. Operationalisierung und Validität:

Gemäß Studienprotokoll wurden unerwünschte Ereignisse für alle randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (sog. Safety-Population). Es wurden alle Ereignisse ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation dokumentiert. Im vorliegenden Dossier sind die unerwünschten Ereignisse unabhängig von ihrer möglichen Ursache dargestellt (sog. Treatment-emergent Adverse Events).

Unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und der Schweregrad nach National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Kriterien bewertet.

Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Grundlage von Erfahrungen beim fortgeschrittenen multiplen Myelom, dem Einsatz von Proteasom-Inhibitoren, den bekannten Nebenwirkungen von Bortezomib und Lenalidomid sowie den Ergebnissen vorhergehender Carfilzomib-Studien a priori festgelegt.

Folgende Häufigkeiten zu unerwünschten Ereignissen wurden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Patienten mit ≥ 1 UE
- Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3
- Patienten mit ≥ 1 SUE
- Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE
- Tod innerhalb von ≤ 30 Tagen nach letzter Anwendung der Studienmedikation
- UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten; aufgelistet gemäß Preferred Terms
- UE von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3)
 - Kardiale UE
 - Hämatologische UE
 - Hepatische UE
 - Infektionen
 - Neuropathien
 - Pulmonale UE
 - Renale UE
 - Sekundäre Primärmalignome
 - Thromboembolische UE

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden gemäß internationaler Standards erfasst (NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 und MedDRA-Kodierung Version 15.1) und sind daher validiert.

b. Patientenrelevanz:

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind unerwünschte Ereignisse patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können unerwünschte Ereignisse sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik des unerwünschten Ereignisses beeinflusst werden. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, womit eine Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ 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.

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

⁵ 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.

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer klinischen Studie erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie ASPIRE wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Lebensqualität durchgeführt.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse, werden jedoch im vorliegenden Dossier nicht dargestellt (Amgen 2014b).

Progressionsfreies Überleben

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde durch ein verblindetes IRC-Komitee erhoben. Zur Prüfung der Robustheit dieser Methodik wurden für das progressionsfreie Überleben folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt
- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den präspezifizierten Statistikalgorithmus Onyx Response Computation Assessment (ORCA) des Sponsors
- Nicht-stratifizierte Analyse
- Intervall-zensierte Analyse
- Neue multiples Myelom-Therapie wird als Progression gewertet
- Neue multiples Myelom-Therapie wird weder als Progression noch als Zensur gewertet
- Analyse basierend auf den geplanten anstatt auf den tatsächlichen Untersuchungszeitpunkten
- Analyse adjustiert für eine mögliche Verzerrung durch vorzeitigen Abbruch

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 wurden zur Überprüfung der Robustheit ein Pattern-Mixture-Model mit einer Hilfsvariable zur Berücksichtigung von fehlenden Daten sowie ein Pattern-Mixture-Model, das den Zeitpunkt der letzten verfügbaren Auswertung berücksichtigt, durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da es sich bei Carfilzomib um ein Orphan Drug handelt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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 untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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.*
- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend.

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 4-3: 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
ARROW (NCT02412878)	nein	ja	laufend	ca. 1,7 Jahre ^a Beginn: 09/2015	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (einmal wöchentlich)+ Dexamethason • Carfilzomib (zweimal wöchentlich)+ Dexamethason
ASPIRE (NCT01080391)	ja	ja	laufend	ca. 6,1 Jahre ^a Beginn: 07/2010	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+Lenalidomid+ Dexamethason • Lenalidomid+ Dexamethason
CLARION (NCT01818752)	nein	ja	laufend	ca. 3,2 Jahre ^a Beginn: 03/2013	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+Melphalan+ Prednison • Bortezomib+Melphalan+ Prednison
ENDEAVOR (NCT01568866)	nein	ja	laufend	ca. 6,6 Jahre ^a Beginn: 06/2012	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+ Dexamethason • Bortezomib+ Dexamethason
FOCUS (NCT01302392)	nein	ja	abgeschlossen	ca. 5,3 Jahre ^a Beginn: 09/2010	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib • Kortikosteroid/ Cyclophosphamid/ Best Supportive Care
a: Studiendauer ist ereignisgesteuert. ca.: Circa					

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

Stand der Information: 07.10.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
ARROW (NCT02412878)	Intervention (Carfilzomib (einmal wöchentlich)+Dexamethason vs. Carfilzomib (zweimal wöchentlich)+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien
CLARION (NCT01818752)	Studienpopulation (Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom) entspricht nicht den Einschlusskriterien
ENDEAVOR (NCT01568866)	Intervention (Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien
FOCUS (NCT01302392)	Intervention (Carfilzomib vs. Kortikosteroid/Cyclophosphamid/Best Supportive Care) entspricht nicht den Einschlusskriterien
a: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert. vs.: Versus.	

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.

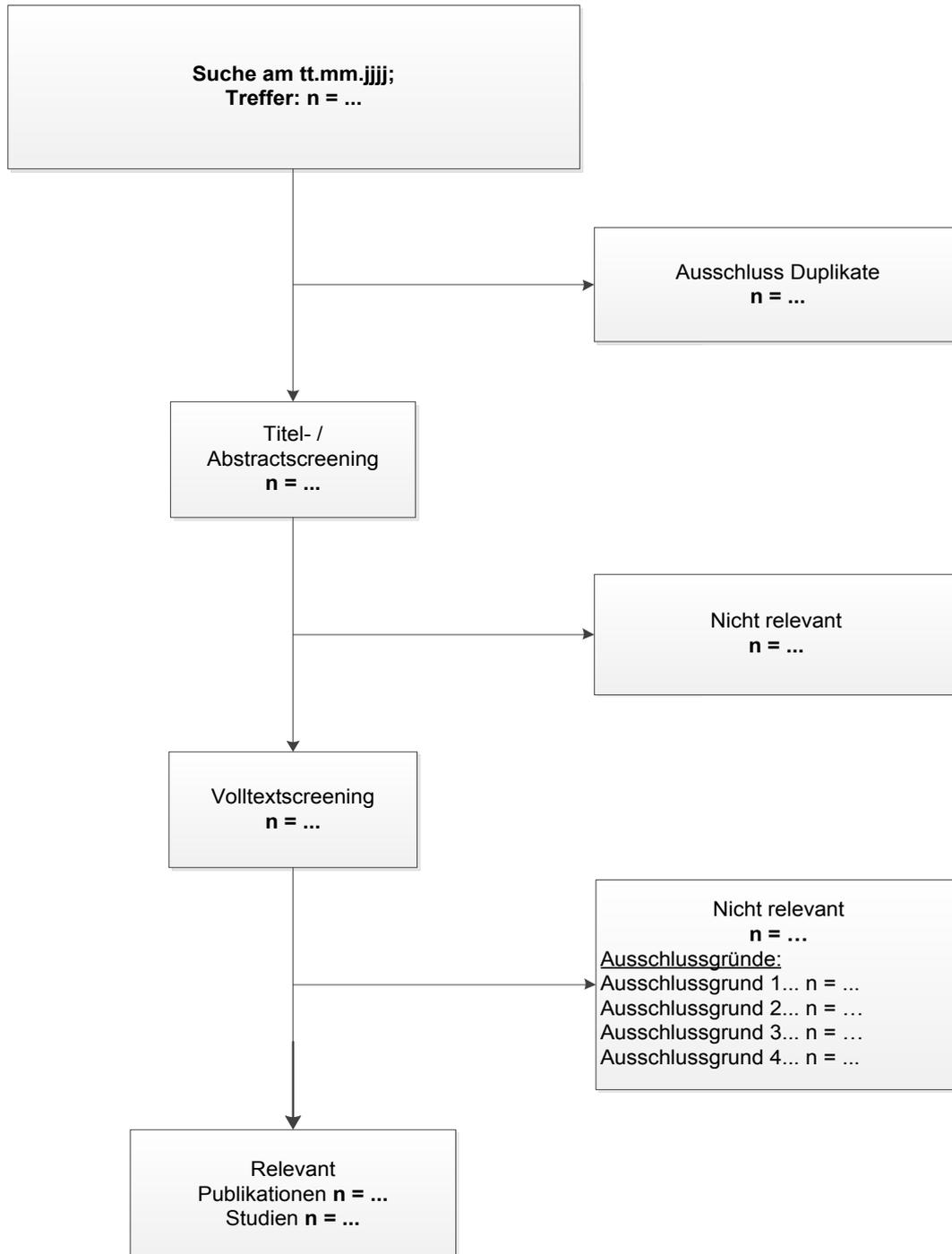


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

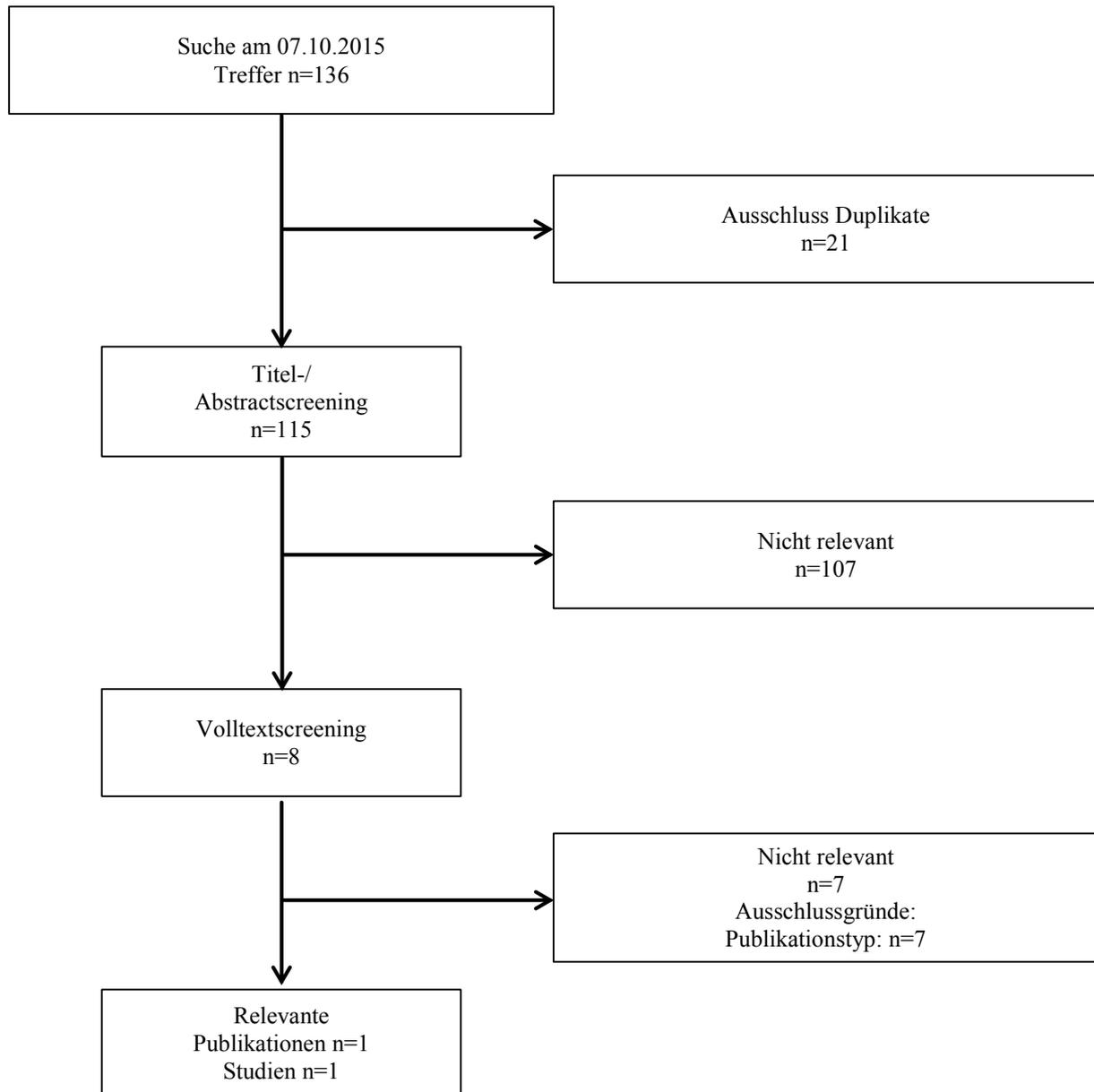


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um relevante Studien zu Carfilzomib zu identifizieren wurde eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials, MEDLINE und EMBASE mittels der Suchoberfläche DIMDI durchgeführt.

In der am 07. Oktober 2015 durchgeführten Recherche wurden 136 Treffer gefunden. Nach dem Ausschluss von Duplikaten wurden Titel und Abstract der verbleibenden 115 Treffer gesichtet und anhand der in Tabelle 4-2 festgelegten Einschlusskriterien selektiert. Diese Einschlusskriterien wurden von acht Publikationen anhand des Titels und Abstract erfüllt, sodass diese Publikationen im Volltext gesichtet und anhand der Einschlusskriterien selektiert wurden.

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurde eine relevante Publikation identifiziert:

„Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma” (Stewart et al. 2014)

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 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ASPIRE	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01080391 (CTGOV 2010) <u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2009-016839-35 (CTEU 2010) <u>ICTRP</u> : NCT01080391 (ICTRP 2010) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : NCT01080391 (PharmNet.Bund 2010)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 07.10.2015

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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
Zulassungsstudie (aktivkontrolliert)						
ASPIRE	ja	ja	nein	ja (Amgen 2014b)	clinicaltrials.gov : NCT01080391 (CTGOV 2010) clinicaltrialsregister.eu : 2009-016839-35 (CTEU 2010) ICTRP : NCT01080391 (ICTRP 2010) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : NCT01080391 (PharmNet.Bund 2010)	(Stewart et al. 2014)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Keine weiteren Zitate in den Registereinträgen vorhanden.</p> <p>ggf.: Gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; z. B.: Zum Beispiel.</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 4-7: 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
ASPIRE	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥18 Jahre mit rezidiertem MM, die 1-3 Vortherapien erhalten haben ECOG PS 0-2	KRd (n=396) Rd (n=396)	Ereignisgesteuert: Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Studienabbruch Nachbeobachtung bis zum Tod bzw. ein Jahr nach Therapieabbruch	129 Studienzentren: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Groß- britannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA Zeitraum: 07/2012 - 06/2014 (präspezifizierte Interimsanalyse)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, DOR, QoL (Skala „Gesamtgesund- heitszustand/-Lebens- qualität“ des EORTC QLQ-C30), Sicherheit <u>Explorative Endpunkte:</u> Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
<p>DOR: Dauer der Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; MM: Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PS: Performance-Status; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; USA: United States of America; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht ASPIRE (Amgen 2014b)</p>						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd	Rd	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ASPIRE	<p><u>Zyklus 1-12</u> <u>(Zykluslänge: 28 d):</u> Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an d 1,2 des Zyklus 1, 27 mg/m² an d 8,9,15,16 des Zyklus 1 und d 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12 + Len (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dex (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p> <p><u>Zyklus 13 - 18</u> <u>(Zykluslänge: 28 d):</u> Carfilzomib (i.v.): 27 mg/m² an d 1,2,15,16 + Len (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dex (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p> <p><u>ab Zyklus 19</u> <u>(Zykluslänge: 28 d):</u> Len (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dex (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p>	<p><u>Alle Zyklen</u> <u>(Zykluslänge: 28 d):</u> Len (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dex (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p>	<p>Vorbehandlung (alle Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin (p.o.): 500 mg qd in Zyklus 1 • Valacyclovir (p.o.): 500 mg qd in Zyklus 1 • Lansoprazol (p.o.): 15 mg qd in Zyklus 1 • ASS (p.o., magensaftresistent) in der jeweiligen Standarddosierung in Zyklus 1 <p>optionale/erlaubte Begleitmedikation (alle Studienteilnehmer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol (p.o.) bei hohem Risiko für Tumorlyse-Syndrom: z. B. 300 mg bid (d -2 bis d 2 Zyklus 1), danach 300 mg qd bis d 17 Zyklus 1 • Nystatin • Antiemetika und Antidiarrhoika • Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren bei Neutropenie • Erythrozyten-, Thrombozyten-transfusion oder Erythropoese-stimulierende Faktoren • Palliative Bestrahlung zur Schmerztherapie bei Vorliegen einer schriftlichen Zustimmung des Medical Monitors • Bisphosphonate
<p>ASS: Acetylsalicylsäure; bid: Zweimal täglich; d: Tag; Dex: Dexamethason; etc.: Et cetera; h: Stunde; ggf.: Gegebenenfalls; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Len: Lenalidomid; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral; qd.: Täglich; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht ASPIRE (Amgen 2014b)</p>			

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I)

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) n (%)	Geschlecht w/m (%)	ECOG Performance-Status (0, 1, 2) n (%)	Risikogruppe bestimmt mittels FISH n (%)
ASPIRE					
KRd	396	Median (Spanne): 64,0 (38,0; 87,0) 18-64 J.: 211 (53,3) 65-74 J.: 142 (35,9) ≥75 J.: 43 (10,9)	w: 181 (45,7) m: 215 (54,3)	0: 165 (41,7) 1: 191 (48,2) 2: 40 (10,1)	Hoch: 48 (12,1) Standard: 147 (37,1) Unbekannt: 201 (50,8)
Rd	396	Median (Spanne): 65,0 (31,0; 91,0) 18-64 J.: 188 (47,5) 65-74 J.: 155 (39,1) ≥75 J.: 53 (13,4)	w: 164 (41,4) m: 232 (58,6)	0: 175 (44,2) 1: 186 (47,0) 2: 35 (8,8)	Hoch: 52 (13,1) Standard: 170 (42,9) Unbekannt: 174 (43,9)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; J.: Jahre; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; m: männlich; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; w: weiblich. Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabellen 14 bis 16 (Amgen 2014b)</p>					

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

Studie Gruppe	N ^a	Kreatinin-Clearance n (%)	β ₂ -Mikroglobulinspiegel ^b n (%)	Anzahl Vortherapien n (%)	Vortherapie (Bortezomib; Lenalidomid) n (%)
ASPIRE					
KRd	396	Median (Spanne): 80,2 (32,7; 211,2) <30 ml/min: 0 (0) 30 bis <50 ml/min: 25 (6,3) 50 bis <80 ml/min: 171 (43,2) ≥80 ml/min: 199 (50,3) Fehlende Daten: 1 (0,3)	<2,5 mg/l: 77 (19,4) ≥2,5 mg/l: 319 (80,6)	Median (Spanne): 2,0 (1; 4) 1: 184 (46,5) 2: 120 (30,3) 3: 91 (23,0) 4: 1 (0,3)	Bortezomib: 261 (65,9) Lenalidomid: 79 (19,9)
Rd	396	Median (Spanne): 81,1 (26,7; 208,2) <30 ml/min: 1 (0,3) 30 bis <50 ml/min: 31 (7,8) 50 bis <80 ml/min: 153 (38,6) ≥80 ml/min: 205 (51,8) Fehlende Daten: 6 (1,5)	<2,5 mg/l: 77 (19,4) ≥2,5 mg/l: 319 (80,6)	Median (Spanne): 2,0 (1; 4) 1: 157 (39,6) 2: 139 (35,1) 3: 99 (25,0) 4: 1 (0,3)	Bortezomib: 260 (65,7) Lenalidomid: 78 (19,7)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Definiert per IVRS. KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; IVRS: Interactive Voice Response System; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; min: Minuten; Rd: Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabellen 15 bis 17 (Amgen 2014b)</p>					

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.

Zur Nutzenbewertung von Carfilzomib wurde die multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Zulassungsstudie ASPIRE (PX-171-009) herangezogen.

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status zwischen 0 und 1 und eine prognostizierte Lebenserwartung von mindestens drei Monaten aufweisen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Der Anteil männlicher Patienten lag etwas über dem weiblicher Patienten, beide Geschlechter wurden jedoch gleichmäßig auf beide Studienarme zugeteilt. Die Patientencharakteristika waren zu Studienbeginn zwischen beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt und es lag keine relevante Heterogenität vor (Tabelle 4-9, Tabelle 4-10).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Studienarm KRd erhielten die Studienteilnehmer Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils in 28-tägigen Behandlungszyklen. In den Zyklen 1 bis 12 wurde Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 intravenös angewandt. Die Initialdosis von 20 mg/m^2 Carfilzomib wurde an Tag 1 und 2 des Zyklus 1 gegeben und nachfolgend auf 27 mg/m^2 erhöht. Anschließend wurde in den Zyklen 13 bis 18 Carfilzomib in der Dosis von 27 mg/m^2 an den Tagen 1, 2, 15 und 16 verabreicht. Carfilzomib wurde maximal über einen Zeitraum von 18 Zyklen gegeben. Lenalidomid wurde in der Dosierung 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 oral gegeben und 40 mg Dexamethason erhielten die Patienten entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Ab Zyklus 19 wurde im KRd-Arm die Behandlung von Lenalidomid und Dexamethason ohne Carfilzomib fortgesetzt.

Im Vergleichsstudienarm Rd erhielten die Studienteilnehmer die Therapiekombination aus Lenalidomid und Dexamethason. In allen 28-tägigen Behandlungszyklen wurden täglich 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1 bis 21 oral und 40 mg Dexamethason entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 angewandt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ASPIRE war das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Ansprechen (Gesamtansprechrate, Tiefe der Remission, Dauer der Remission), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Fragebogens EORTC QLQ-C30) sowie Sicherheit erhoben. Darüber hinaus wurde der explorative Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie untersucht.

Analysezeitraum

Für die Studie ASPIRE war eine Zwischenauswertung präspezifiziert, wenn ca. 80 % der geplanten 526 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Zur präspezifizierten Interimsanalyse lagen 431 (81,9 %) durch das IRC bestätigte PFS-Ereignisse vor, sodass eine hohe Teststärke von 90 % gewährleistet ist. Die vorliegende Datenauswertung bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse vom 16. Juni 2014. Diese Datenauswertung wurde auch an die Zulassungsbehörde übermittelt, sodass die arzneimittelrechtliche Zulassung auf dieser Datengrundlage basiert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer sind die Studienergebnisse von ASPIRE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen sind die Patientencharakteristika in ASPIRE mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar (siehe auch Modul 3.2.3) (RKI 2013). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 74 Jahren (Frauen) bzw. 71 Jahren (Männer). Dieses für das multiple Myelom typische Erkrankungsalter wurde durch die Studienpopulation ebenfalls abgedeckt. Das Alter der Studienteilnehmer in ASPIRE lag im Median bei 64 Jahren mit einer Spanne von 31 bis 91 Jahre. In Deutschland ist der Anteil an inzidenten Männern im Vergleich zu Frauen mit 55 % etwas höher (RKI 2013). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied lag auch in der Studienpopulation von ASPIRE vor (56,4 % Männer).

Zum anderen wurde ASPIRE an insgesamt 129 Studienzentren in Europa, Nord-Amerika und Israel durchgeführt. Die Studienzentren lagen vorwiegend in Europa (70,0 %), darunter acht (6,2 %) Studienzentren in Deutschland. Aus Deutschland stammende Studienteilnehmer waren gleichmäßig auf beide Behandlungsarme verteilt. Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

Damit können die Studienergebnisse von ASPIRE, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, auf die Zielpopulation in Deutschland übertragen werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASPIRE	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ASPIRE ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines computergestützten Interactive Voice Recognition-Systems. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel ($<2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja). Die Studienteilnehmer und Prüfarzte waren nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich beeinflusst. Der Patientenfluss wurde in der Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Hinweise identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						QoL	Sicherheit
		PFS	ZBnT	ORR	≥CR (sCR+CR)	≥VGPR (sCR+CR+ VGPR)	DOR		
ASPIRE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CR: Komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; sCR: Stringente komplette Remission; VGPR: Sehr gute partielle Remission; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

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 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 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, von Studienabbrechern oder von Lost-to-follow-up-Studienteilnehmern zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden Daten des Endpunktes Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Das Ereignis Tod jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium und kann frei von Subjektivität beurteilt werden. Daher bedarf die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben keiner Verblindung. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

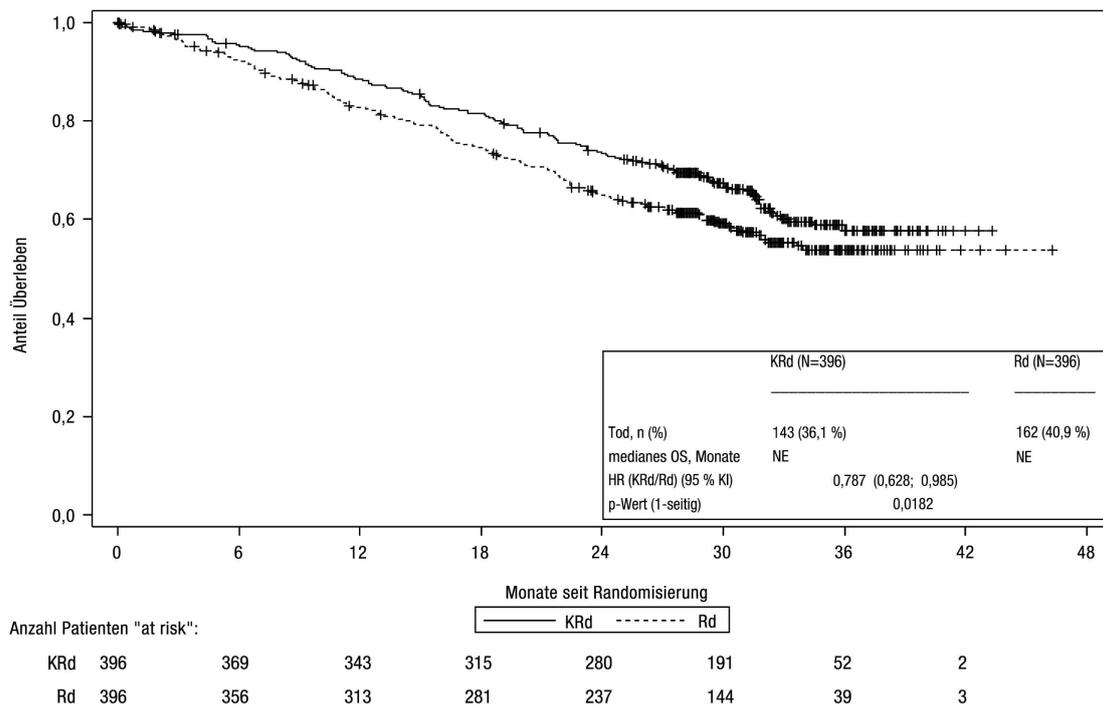
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ASPIRE	396	143 (36,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	396	162 (40,9)	n. e. [32,1; n. e.]	0,787 [0,628; 0,985]	0,0182

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; n. e.: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus.
Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.2.3.1 (Amgen 2014b)

Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985]; p=0,0182) (Tabelle 4-15). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 32,3 Monaten (95 %-KI: 31,7; 33,2) im KRd-Arm und bei 31,5 Monaten (95 %-KI: 30,8; 32,5) im Rd-Arm, das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht.



Quelle: Fachinformation, Abbildung 2 (Amgen 2015c)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter KRd und Rd sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Bereits nach sechs Monaten zeigte sich unter KRd ein Behandlungseffekt im Sinne einer höheren Überlebensrate gegenüber Rd. Im Studienverlauf wurde eine sich gleichmäßig verstärkende Überlegenheit von KRd im Vergleich zu Rd beobachtet. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 73,3 % im KRd-Arm (95 %-KI: 68,6; 77,5) und bei 65,0 % im Rd-Arm (95 %-KI: 59,9; 69,5). Erst im späten Verlauf der Studie zwischen 30 bis 36 Monaten verringerte sich der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Allerdings nahm die Anzahl der Patienten unter Risiko aufgrund von Zensierungen im Studienverlauf stark ab, weshalb der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ab Monat 30 wenig aussagekräftig ist.

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.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien. Für eine Krankheitsprogression muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert <ul style="list-style-type: none"> ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder ○ Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg $\geq 10\%$) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann
<p>dl: Deziliter; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mind. Mindestens; mg: Milligramm; mmol: Millimol; PFS: Progressionsfreies Überleben.</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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Eine Krankheitsprogression war gemäß der IMWG-Kriterien definiert und wurde durch ein verblindetes IRC-Komitee erhoben. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurde die Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Sensitivitätsanalysen geprüft. Diese umfassten Analysen des progressionsfreien Überlebens mittels der Beurteilungen der Prüfarzte sowie der zentralen Beurteilung mittels eines Computeralgorithmus des Sponsors, zusätzlich wurden verschiedene statistische Auswertungsmethoden angewendet.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig anzusehen ist.

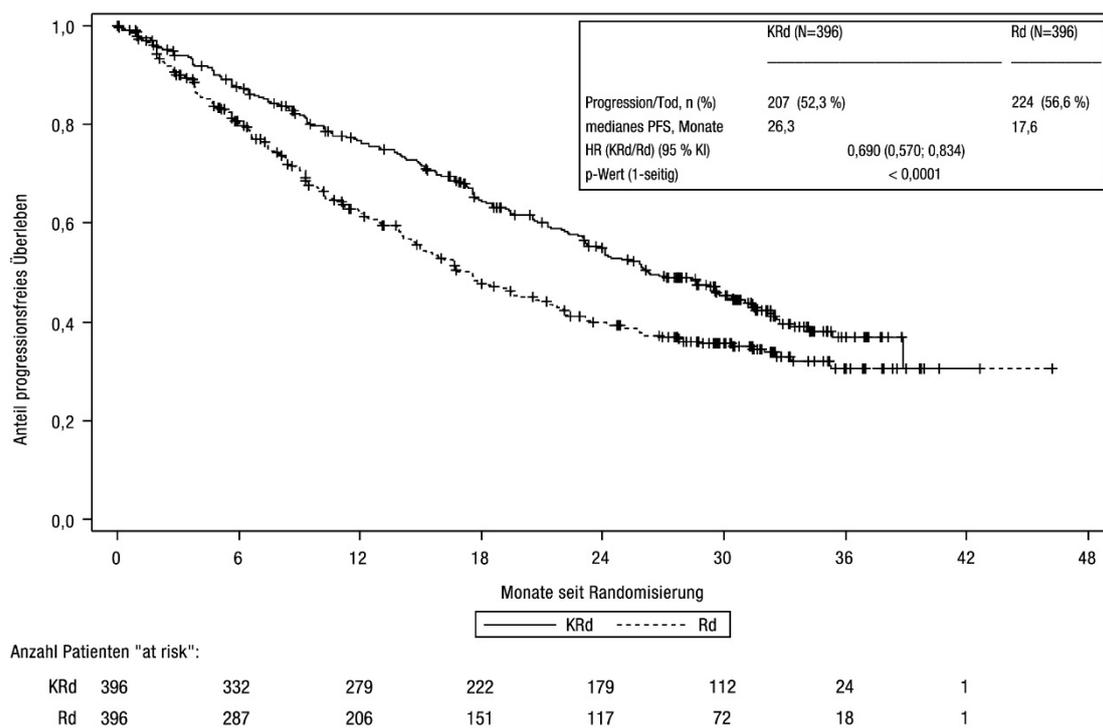
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ASPIRE	396	207 (52,3)	26,3 [23,3; 30,5]	396	224 (56,6)	17,6 [15,0; 20,6]	0,690 [0,570; 0,834]	<0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus.
Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.2.2.1 (Amgen 2014b)

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine deutliche Verbesserung im KRd-Arm gegenüber dem Rd-Arm. Unter KRd wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 26,3 Monaten erreicht im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Der Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen KRd und Rd lag bei 8,7 Monaten (95 %-KI: 4,4; 13,1). Das Hazard-Ratio [95 %-KI] für progressionsfreies Überleben im KRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm betrug 0,690 [0,570; 0,834] ($p < 0,0001$) (Tabelle 4-18). Dies entsprach einer 31 %igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes für den KRd-Arm.



Quelle: Fachinformation, Abbildung 1 (Amgen 2015c)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für KRd und Rd sind in Abbildung 4-4 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf verstärkenden Unterschied zugunsten von KRd. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist etwa ab Monat 30 nach Randomisierung wenig aussagekräftig, da nur noch wenige Patienten unter Risiko waren.

Die Überlegenheit von KRd in Bezug auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde durch Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.2.5.4.) bestätigt (Amgen 2014b).

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.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<u>Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie</u> : Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelom-Therapie. Patienten, die keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert.

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie definiert den Zeitpunkt zu dem der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Patienten eine nachfolgende Therapie einleitet. Da dieser Zeitpunkt den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ASPIRE	396	151 (38,1)	37,6 [31,8; n. e.]	396	184 (46,5)	24,5 [20,8; 32,8]	0,626 [0,504; 0,777]	<0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; n. e.: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.2.7 (Amgen 2014b)

Insgesamt hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 38,1 % der Patienten im KRd-Arm und 46,5 % der Patienten im Rd-Arm eine nachfolgende Therapie begonnen (Tabelle 4-21). Die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie lag im KRd-Arm bei 37,6 Monaten im Vergleich zu 24,5 Monaten im Rd-Arm. Dies entsprach einer Verlängerung von 13,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777]; p<0,0001).

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.

4.3.1.3.1.4 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 4-22: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u>: Anteil der Patienten, die mindestens eine sCR, CR, VGPR oder PR erreicht haben.</p> <p><u>Tiefe der Remission</u>: Mindestens komplette Remission (\geqCR (sCR+CR)) bzw. mindestens sehr gute partielle Remission (\geqVGPR (sCR+CR+VGPR)).</p> <p><u>Remissionsdauer</u>: Zeit in Monaten ab der ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Remission bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Festlegung der Remission durch ein verblindetes IRC basierend auf den IMWG-Kriterien (sCR, CR, VGPR, PR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixation in Serum und Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark und ○ normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum und ○ Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark • CR <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixation in Serum und Urin und ○ Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark • VGPR <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein in Serum und Urin nachweisbar durch Immunfixation, nicht durch Elektrophorese oder ○ \geq90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf <100 mg/24 h • PR <ul style="list-style-type: none"> ○ \geq50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um >90 % oder auf <200 mg/24 h im Urin und ○ falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen \geq50 %
<p>CR: Komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrates; PR: Partielle Remission; sCR: Stringente komplette Remission; VGPR: Sehr gute partielle Remission.</p>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Eine Remission war gemäß der IMWG-Kriterien definiert und wurde durch ein verblindetes IRC-Komitee erhoben. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden.

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen als niedrig anzusehen ist.

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

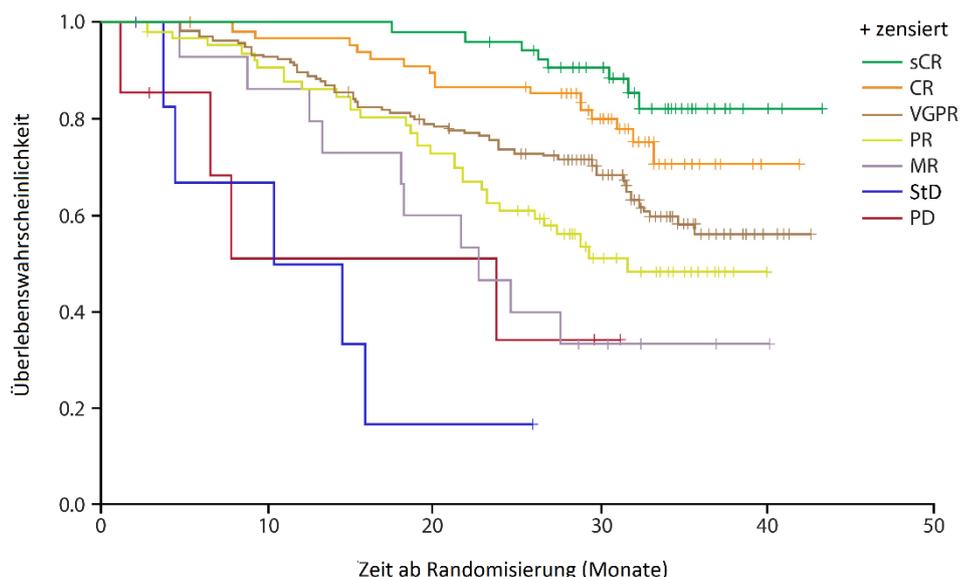
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)								
ASPIRE	396	345 (87,1)	396	264 (66,7)	3,472 [2,411; 5,001]	1,308 [1,208; 1,415]	0,205 [0,145; 0,264]	<0,0001
Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR)								
ASPIRE	396	126 (31,8)	396	37 (9,3)	4,546 [3,048; 6,780]	3,414 [2,432; 4,794]	0,225 [0,168; 0,281]	<0,0001

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Tiefe der Remission: \geqVGPR (sCR+CR+VGPR)								
ASPIRE	396	277 (69,9)	396	160 (40,4)	3,579 [2,650; 4,834]	1,733 [1,515; 1,982]	0,295 [0,227; 0,364]	<0,0001
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).</p> <p>b: Einseitiger p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PR: Partielle Remission; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission; VGPR: Sehr gute partielle Remission; vs.: Versus.</p> <p>Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.2.4.1 (Amgen 2014b); Post-hoc Analysen, Tabelle 1 (Amgen 2015a)</p>								

Die Analyse des Ansprechens zeigte für KRd eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem Rd-Arm (Tabelle 4-24). Basierend auf den IMWG-Kriterien wurde unter KRd bei 87,1 % der Studienteilnehmer ein Ansprechen erreicht im Vergleich zu 66,7 % unter Rd. Dies entsprach einer Verbesserung der Gesamtansprechrate von 20,5 Prozentpunkten durch KRd gegenüber Rd (OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001]; $p < 0,0001$). Die Analyse der Tiefe der Remission zeigte unter KRd eine mehr als dreimal häufigere komplette Remission oder stringente komplette Remission (\geq CR) (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780]; $p < 0,0001$). Zudem wurde mindestens eine sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) bei 69,9 % des KRd-Arms und 40,4 % des Rd-Arms erreicht (OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834]; $p < 0,0001$).

Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da ein tieferes Ansprechen in ASPIRE mit einem längeren Gesamtüberleben einherging. Die nachfolgende Abbildung 4-5 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Tiefe der Remission. Hierbei handelt es sich um eine post-hoc Analyse ohne Adjustierung für Verzerrungen, weshalb die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen.



Anteil Patienten "at risk"

sCR	56	56	55	40	3	0
CR	70	67	62	43	1	0
VGPR	151	141	118	81	4	0
PR	68	61	49	19	1	
MR	15	13	9	4	1	0
StD	7	4	1	0		

Quelle: modifiziert nach Stewart et al. 2014

Abbildung 4-5: Gesamtüberleben gemäß Tiefe der Remission

CR: Komplette Remission; MR: Minimale Remission; PR: Partielle Remission; sCR: Stringente komplette Remission; StD: stabiler Erkrankungszustand; VGPR: Sehr gute partielle Remission.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd ^b
	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, median) [95 %-KI]	p-Wert ^c
ASPIRE	396	345 (87,1)	28,6 [24,9; 31,3]	396	264 (66,7)	21,2 [16,7; 25,8]	<0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

b: Als Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde ergänzend das Verhältnis der Mittelwerte der DOR berechnet (Methodik siehe (Ellis et al. 2008)): Verhältnis der Mittelwerte der DOR [95 %-KI] 1,493 [1,181; 1,888], p=0,0004.

c: Einseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test: Patienten ohne Remission wurden als DOR=0 berücksichtigt.

DOR: Dauer der Remission; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus.

Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.2.5.1 (Amgen 2014b); Post-hoc Analysen, Tabelle 2 und 3 (Amgen 2015a)

Die Dauer der Remission, gemessen als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, ist in Tabelle 4-25 dargestellt. Die Studienteilnehmer wiesen eine mediane Remissionsdauer von 28,6 Monaten unter KRd beziehungsweise von 21,2 Monaten unter Rd auf. Die höhere Ansprechrates unter KRd war somit mit einer um 7,4 Monate verlängerten Remissionsdauer assoziiert ($p < 0,0001$).

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.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p>Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Es wurden zwei Auswertungsmethoden gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppenunterschiede (Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM)): Fehlende Werte wurden unter der Annahme Missing at Random imputiert. Berechnung der Gruppenunterschiede als mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen zu den Zyklen 3, 6, 12 und 18. • Responderanalysen: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“. Erhoben zu den Zyklen 3, 6, 12 und 18 im Vergleich zu Studienbeginn.
<p>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzuschätzen ist.

Um die Aussagekraft der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzuschätzen, wurde die Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung untersucht. Die Rücklaufquote wurde definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Tabelle 4-28: Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung

Studie	Zeitpunkt	KRd		Rd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b EORTC QLQ-C30 (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b EORTC QLQ-C30 (%)
ASPIRE	Studienbeginn	394	375 (95,2)	394	367 (93,1)
	Zyklus 3	382	356 (93,2)	372	334 (89,8)
	Zyklus 6	363	326 (89,8)	341	284 (83,3)
	Zyklus 12	305	255 (83,6)	263	212 (80,6)

Studie	Zeitpunkt	KRd		Rd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b EORTC QLQ-C30 (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b EORTC QLQ-C30 (%)
	Zyklus 18	262	226 (86,3)	186	147 (79,0)

a: Randomisierte Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt am Leben waren und die Therapie fortführten.
b: Die angegebenen Rücklaufquoten beziehen sich auf das Ausfüllen der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“.
EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire;
KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 01.02 (Amgen 2014b)

Die Rücklaufquote bezüglich des Ausfüllens der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ ist in Tabelle 4-28 dargestellt. Die Rücklaufquote des kompletten EORTC QLQ-C30 Fragebogen war vergleichbar und lag zu Zyklus 18 bei 86,6 % im KRd-Arm und 79,6 % im Rd-Arm. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, die sich allgemein negativ auf die Bereitschaft Fragen zur Lebensqualität zu beantworten auswirkt, sind die Rücklaufquote als sehr hoch anzusehen.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gruppenunterschiede) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	
Zyklus 3					
ASPIRE	356	60,44	334	57,23	3,20 [0,52; 5,89]; 0,0194
Zyklus 6					
ASPIRE	326	62,64	284	59,30	3,34 [0,51; 6,17]; 0,0206
Zyklus 12					
ASPIRE	255	62,32	212	56,75	5,56 [2,42; 8,71]; 0,0005

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd
	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
Zyklus 18					
ASPIRE	226	63,35	147	58,54	4,81 [1,29; 8,33]; 0,0074
Insgesamt					
ASPIRE	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): 0,0001				
<p>a: Randomisierte Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt am Leben waren und die Therapie fortführten. b: MMRM unter der Missing at Random-Annahme c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem MMRM mit den festen kategorialen Einflussfaktoren Behandlungsgruppe, Zyklus, Interaktion Behandlungsgruppe*Zyklus und den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja) sowie die festen kontinuierlichen Einflussfaktoren Skalenwerte zur Baseline und die Baseline Skalenwerte*Zyklus Interaktion.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KQ: Least Squares Mean Estimates; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: Versus.</p> <p>Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabellen 01.02 und 03.01 (Amgen 2014b)</p>					

Die KQ-Schätzer der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ in den Zyklen 3, 6, 12 und 18 sowie die mittleren Differenzen zwischen den Behandlungsarmen sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wiesen KRd-Patienten im Vergleich zu Rd-Patienten zu allen Messzeitpunkten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (p=0,0001). Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurden in Zyklus 12 übertroffen (Differenz: 5,56 Punkte) und in Zyklus 18 näherungsweise erreicht (Differenz: 4,81 Punkte).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Zyklus 3								
ASPIRE	396	89 (22,5)	396	71 (17,9)	1,34 [0,94; 1,90]	1,25 [0,95; 1,66]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1065
Zyklus 6								
ASPIRE	396	90 (22,7)	396	76 (19,2)	1,24 [0,88; 1,75]	1,18 [0,90; 1,55]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,2206

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Zyklus 12								
ASPIRE	396	79 (19,9)	396	49 (12,4)	1,77 [1,20; 2,61]	1,61 [1,16; 2,24]	0,08 [0,02; 0,13]	0,0036
Zyklus 18								
ASPIRE	396	70 (17,7)	396	42 (10,6)	1,81 [1,20; 2,73]	1,67 [1,17; 2,38]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0041
<p>a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja). ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus. Quelle: Post-hoc Analysen (Amgen 2015d)</p>								

Die Responderanalysen zur Bestimmung der Patientenanteile mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Patienten im KRd-Arm erreichten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um 10 Punkte. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu und in Zyklus 18 erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; p=0,0041).

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.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p><u>Sicherheit</u>: Unerwünschte Ereignisse (Treatment-emergent) von Studienbeginn bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation bzw. Beginn einer nächsten Therapie. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (Randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Festlegung der unerwünschten Ereignisse gemäß NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 und MedDRA-Kodierung Version 15.1.</p> <p>Es wurden Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 UE • Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3 • Patienten mit ≥ 1 SUE • Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE • Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation • UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer auftraten; aufgelistet gemäß Preferred Terms • UE von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale UE ○ Hämatologische UE ○ Hepatische UE ○ Infektionen ○ Neuropathien ○ Pulmonale UE ○ Renale UE ○ Sekundäre Primärmalignome ○ Thromboembolische UE
<p>CTC: Common Terminology Criteria; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ASPIRE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch ^a / niedrig ^b
a: Ereignisse basierend auf Patienten- oder Arztberichten. b: Ereignisse basierend auf Laborbefunden.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene ist niedrig (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert und der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 bestimmt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch einzuschätzen ist. Für Ereignisse, die auf Laborbefunden basieren und daher objektiv beurteilt werden können, ist das Verzerrungspotenzial jedoch als niedrig zu bewerten.

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

Den im Folgenden dargestellten Ergebnissen für den Endpunkt Sicherheit liegt die sog. Safety-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (KRd: 392 Patienten; Rd: 389 Patienten), zu Grunde. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten im KRd-Arm 88 Wochen im Vergleich zu 57 Wochen bei Patienten im Rd-Arm.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Sicherheit - Übersicht über unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
≥1 UE								
ASPIRE	392	380 (96,9)	389	378 (97,2)	0,922 [0,402; 2,114]	0,998 [0,974; 1,022]	-0,002 [-0,029; 0,024]	1,0000
≥1 UE CTC ≥Grad 3								
ASPIRE	392	328 (83,7)	389	314 (80,7)	1,224 [0,848; 1,768]	1,037 [0,971; 1,107]	0,030 [-0,027; 0,086]	0,3039
≥1 SUE								
ASPIRE	392	234 (59,7)	389	209 (53,7)	1,276 [0,961; 1,694]	1,111 [0,982; 1,256]	0,060 [-0,012; 0,132]	0,0971
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE								
ASPIRE	392	54 (13,8)	389	65 (16,7)	0,796 [0,538; 1,178]	0,824 [0,591; 1,150]	-0,029 [-0,082; 0,024]	0,2741
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation								
ASPIRE	392	30 (7,7)	389	33 (8,5)	0,894 [0,534; 1,497]	0,902 [0,562; 1,449]	-0,008 [-0,049; 0,032]	0,6951
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Fishers-Exact-Test. ARR: Absolute Risikoreduktion; CTC: Common Terminology Criteria; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; mind.: Mindestens; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus. Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.3.1 (Amgen 2014b); Post-hoc Analysen, Tabelle 1 (Amgen 2015b)								

In ASPIRE traten unter KRd im Vergleich zu Rd keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Endpunkte zur Sicherheit auf (Tabelle 4-33). Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 96,9 % der Patienten unter KRd beziehungsweise 97,2 % unter Rd auf (p=1,0000). Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥3 wiesen 83,7 % der Patienten im KRd-Arm sowie 80,7 % der Patienten im Rd-Arm auf (p=0,3039). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden im KRd-Arm vergleichbar häufig wie im Rd-Arm beobachtet (KRd: 59,7 %; Rd: 53,7 %; p=0,0971). Der Anteil an Patienten, bei denen es aufgrund mindestens eines unerwünschten Ereignisses zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation kam, war mit 13,8 % unter KRd und 16,7 % unter Rd ebenfalls vergleichbar (p=0,2741). Ferner war die Gesamtrate der Studienpatienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, in beiden Studienarmen vergleichbar (KRd: 7,7 %; Rd: 8,5 %; p=0,6951).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Sicherheit - Detailübersicht über unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 und SUE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem der Studienarmen auftreten - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Neutropenie								
ASPIRE	392	116 (29,6)	389	103 (26,5)	1,167 [0,854; 1,595]	1,118 [0,892; 1,400]	0,031 [-0,034; 0,097]	0,3402
Anämie								
ASPIRE	392	70 (17,9)	389	67 (17,2)	1,045 [0,722; 1,511]	1,037 [0,765; 1,405]	0,006 [-0,050; 0,062]	0,8510
Thrombozytopenie								
ASPIRE	392	65 (16,6)	389	48 (12,3)	1,412 [0,944; 2,112]	1,344 [0,951; 1,899]	0,042 [-0,009; 0,094]	0,1037
Pneumonie								
ASPIRE	392	49 (12,5)	389	41 (10,5)	1,213 [0,780; 1,884]	1,186 [0,803; 1,752]	0,020 [-0,028; 0,067]	0,4333
Schwerwiegende Pneumonie								
ASPIRE	392	47 (12,0)	389	39 (10,0)	1,223 [0,780; 1,917]	1,196 [0,801; 1,785]	0,020 [-0,027; 0,066]	0,4241
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Fishers-Exact-Test. ARR: Absolute Risikoreduktion; CTC: Common Terminology Criteria; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 14.3.4.1.2 (Amgen 2014b); Post-hoc Analysen, Tabelle 2 (Amgen 2015b)</p>								

Die unerwünschten Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 10 % auftraten, sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Am häufigsten wurden Neutropenien (KRd: 29,6 %; Rd: 26,5 %; p=0,3402), Anämien (KRd: 17,9 %; Rd: 17,2 %; p=0,8510), Thrombozytopenien (KRd: 16,6 %; Rd: 12,3 %; p=0,1037) und Pneumonien (KRd: 12,5 %; Rd: 10,5 %; p=0,4333) beobachtet.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Kardiale UE								
Herzinsuffizienz ^c								
ASPIRE	392	15 (3,8)	389	7 (1,8)	2,171 [0,875; 5,385]	2,126 [0,877; 5,158]	0,020 [-0,005; 0,046]	0,1284
Ischämische Herzerkrankung ^d								
ASPIRE	392	13 (3,3)	389	8 (2,1)	1,634 [0,669; 3,986]	1,613 [0,676; 3,847]	0,013 [-0,013; 0,038]	0,3768
Kardiale Arrhythmien ^c								
ASPIRE	392	9 (2,3)	389	11 (2,8)	0,808 [0,331; 1,971]	0,812 [0,340; 1,937]	-0,005 [-0,030; 0,019]	0,6584
Hämatologische UE								
Anämie ^d								
ASPIRE	392	72 (18,4)	389	68 (17,5)	1,062 [0,737; 1,531]	1,051 [0,778; 1,419]	0,009 [-0,047; 0,065]	0,7799
Neutropenie ^c								
ASPIRE	392	129 (32,9)	389	112 (28,8)	1,213 [0,895; 1,644]	1,143 [0,926; 1,411]	0,041 [-0,026; 0,108]	0,2163
Thrombozytopenie ^d								
ASPIRE	392	77 (19,6)	389	56 (14,4)	1,454 [0,997; 2,119]	1,364 [0,996; 1,868]	0,052 [-0,003; 0,108]	0,0569
Hepatische UE								
Hepatobiliäre Erkrankung								
ASPIRE	392	12 (3,1)	389	7 (1,8)	1,723 [0,671; 4,424]	1,701 [0,677; 4,275]	0,013 [-0,012; 0,037]	0,3534
Erhöhte Transaminase ^c								
ASPIRE	392	10 (2,6)	389	3 (0,8)	3,368 [0,920; 12,33]	3,308 [0,917; 11,93]	0,018 [-0,003; 0,038]	0,0896
Infektionen								
Infektionen und Befall								
ASPIRE	392	114 (29,1)	389	93 (23,9)	1,305 [0,949; 1,796]	1,216 [0,961; 1,539]	0,052 [-0,013; 0,116]	0,1055

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Neuropathien								
Periphere Neuropathie ^d								
ASPIRE	392	17 (4,3)	389	21 (5,4)	0,794 [0,412; 1,530]	0,803 [0,430; 1,499]	-0,011 [-0,043; 0,022]	0,5106
Periphere Neuropathie ^c								
ASPIRE	392	10 (2,6)	389	12 (3,1)	0,822 [0,351; 1,926]	0,827 [0,362; 1,892]	-0,005 [-0,031; 0,020]	0,6722
Pulmonale UE								
Interstitielle Lungenerkrankung ^c								
ASPIRE	392	6 (1,5)	389	3 (0,8)	2,000 [0,497; 8,054]	1,985 [0,500; 7,879]	0,008 [-0,010; 0,025]	0,5053
Dyspnoe								
ASPIRE	392	12 (3,1)	389	8 (2,1)	1,504 [0,608; 3,721]	1,489 [0,615; 3,601]	0,010 [-0,015; 0,035]	0,4979
Renale UE								
Akutes Nierenversagen ^c								
ASPIRE	392	13 (3,3)	389	12 (3,1)	1,078 [0,485; 2,392]	1,075 [0,497; 2,326]	0,002 [-0,025; 0,030]	1,0000
Laboruntersuchungen Nierenfunktion								
ASPIRE	392	5 (1,3)	389	3 (0,8)	1,662 [0,395; 7,004]	1,654 [0,398; 6,873]	0,005 [-0,012; 0,022]	0,7252
Sekundäre Primärmalignome								
Sekundäre Primärmalignome (invasiv) ^c								
ASPIRE	392	9 (2,3)	389	11 (2,8)	0,808 [0,331; 1,971]	0,812 [0,340; 1,937]	-0,005 [-0,030; 0,019]	0,6584
Sekundäre Primärmalignome (hämatologisch) ^c								
ASPIRE	392	4 (1,0)	389	5 (1,3)	0,792 [0,211; 2,971]	0,794 [0,215; 2,934]	-0,003 [-0,020; 0,015]	0,7517
Sekundäre Primärmalignome (solide) ^c								
ASPIRE	392	5 (1,3)	389	6 (1,5)	0,825 [0,250; 2,725]	0,827 [0,254; 2,687]	-0,003 [-0,022; 0,016]	0,7721

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Thromboembolische UE								
Venöse thromboembolische Ereignisse ^c								
ASPIRE	392	22 (5,6)	389	15 (3,9)	1,483 [0,757; 2,903]	1,455 [0,767; 2,763]	0,018 [-0,015; 0,050]	0,3124
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Fishers-Exact-Test. c: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow scope). d: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad scope). e: ONX: Onyx (Sponsor) definierte Gruppierung.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; CTC: Common Terminology Criteria; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; ONX: Onyx (Sponsor) definierte Gruppierung; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: Relatives Risiko; SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad scope); SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow scope); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus</p> <p>Quelle: Studienbericht ASPIRE, Tabelle 67, 14.3.2.2.1 und 14.3.7.2.1 (Amgen 2014b); Post-hoc Analysen, Tabelle 3 (Amgen 2015b)</p>								

Die relevanten a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) sind in Tabelle 4-35 dargestellt. Am häufigsten waren Neutropenien (KRd: 32,9 %; Rd: 28,8 %; $p=0,2163$), Anämien (KRd: 18,4 %; Rd: 17,5 %; $p=0,7799$), Thrombozytopenien (KRd: 19,6 %; Rd: 14,4 %; $p=0,0569$) sowie Infektionen und Befall (KRd: 29,1 %; Rd: 23,9 %; $p=0,1055$).

Kardiale Erkrankungen (CTC-Grad ≥ 3) wie Herzinsuffizienz (KRd: 3,8 %; Rd: 1,8 %; $p=0,1284$), ischämische Herzerkrankungen (KRd: 3,3 %; Rd: 2,1 %; $p=0,3768$) und kardiale Arrhythmien (KRd: 2,3 %; Rd: 2,8 %; $p=0,6584$) traten in beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf. Das Auftreten von Nierenversagen (KRd: 3,3 %; Rd: 3,1 %; $p=1,0000$) und peripheren Neuropathien (KRd: 4,3 %; Rd: 5,4 %; $p=0,6722$) war zwischen KRd und Rd ebenfalls ausgeglichen.

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.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da es sich bei Carfilzomib um ein Orphan Drug handelt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib erfolgte anhand der die Zulassung begründenden Studie ASPIRE. In dieser Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) mit der Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom verglichen.

Die Bewertung erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Tabelle 4-36: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASPIRE

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
Mortalität	
Gesamtüberleben	Median: n. e. HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985] p-Wert: 0,0182
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Median: 26,3 vs. 17,6 Monate HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Median: 37,6 vs. 24,5 Monate HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777] p-Wert: <0,0001
Ansprechen	Gesamtansprechrates: Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001] p-Wert: <0,0001

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
	Tiefe der Remission: \geq CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780] p-Wert: <0,0001
	Tiefe der Remission: \geq VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834] p-Wert: <0,0001
	Dauer der Remission: Monate (median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede: (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von KRd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001
	Responderanalysen: (Verbesserung \geq 10 Punkte, Zyklus 18) Ereignisse: 17,7 vs. 10,6 % OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73] p-Wert: 0,0041
Sicherheit	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 96,9 vs. 97,2 % OR [95 %-KI]: 0,922 [0,402; 2,114] p-Wert: 1,0000
Mind. 1 UE CTC \geq Grad 3	Ereignisse: 83,7 vs. 80,7 % OR [95 %-KI]: 1,224 [0,848; 1,768] p-Wert: 0,3039
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,7 vs. 53,7 % OR [95 %-KI]: 1,276 [0,961; 1,694] p-Wert: 0,0971
\geq 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 13,8 vs. 16,7 % OR [95 %-KI]: 0,796 [0,538; 1,178] p-Wert: 0,2741

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
Tod \leq 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 7,7 vs. 8,5 % OR [95 %-KI]: 0,894 [0,534; 1,497] p-Wert: 0,6951
CR: Komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission, vs.: Versus.	

Mortalität

Die Behandlung mit KRd resultierte im Vergleich zu Rd in einer therapeutisch relevanten Verringerung des Sterberisikos. Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]; 0,787 [0,628; 0,985]; $p=0,0182$). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben zeigte einen früh einsetzenden, sich über den Studienverlauf fortsetzenden Effekt zugunsten von Carfilzomib. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 73,3 % im KRd-Arm (95 %-KI: 68,6; 77,5) und bei 65,0 % im Rd-Arm (95 %-KI: 59,9; 69,5).

Vor dem Hintergrund der Schwere dieser im absolut überwiegenden Fall als unheilbar geltenden Erkrankung und der Rezidivsituation der Patienten, stellt die durch Carfilzomib erreichte Verringerung des Sterberisikos eine therapeutisch relevante Verbesserung der Prognose dar.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben war KRd gegenüber Rd deutlich überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies ist eine bemerkenswerte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard und entspricht einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes durch KRd um 31 % (HR [95 %-KI]; 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$). Die hier gezeigte Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens durch KRd auf über zwei Jahre muss in Hinblick auf die aktuell verfügbaren Therapieoptionen als eine bisher nicht erreichte Verbesserung für rezidierte Myelompatienten gewertet werden.

KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen klaren Zugewinn bezüglich der medianen Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie um 13,1 Monate (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777]; $p<0,0001$). Diese Verlängerung ist für den betroffenen Patienten besonders relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Progresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden aufgeschoben werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien stets mit belastenden Nebenwirkungen verbunden

sind, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten von Bedeutung.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden. Die Gesamtansprechrates lag im KRd-Arm bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 20,5 Prozentpunkte (OR [95 %-KI]; 3,472 [2,411; 5,001]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder eine stringente komplette Remission ($\geq CR$) wurde im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; OR [95 %-KI]; 4,546 [3,048; 6,780]; $p < 0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission ($\geq VGPR$) wurde unter KRd deutlich häufiger erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; OR [95 %-KI]; 3,579 [2,650; 4,834]; $p < 0,0001$). Die Behandlung mit KRd ging nicht nur mit einer tieferen Remission, sondern auch mit einer Verlängerung der Remissionsdauer um 7,4 Monate einher (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p < 0,0001$).

KRd erzielte gegenüber Rd eine in der Rezidivsituation mit aktuell verfügbaren Therapieoptionen nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verbesserung der Qualität der Remission und eine Verlängerung der Remissionsdauer.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des beim multiplen Myelom breit eingesetzten und validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Die KQ-Schätzer der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ in den Zyklen 3, 6, 12 und 18 zeigten für KRd-Patienten im Vergleich zu Rd-Patienten über 18 Behandlungszyklen hinweg eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität ($p < 0,0001$). Der a priori definierte klinisch relevante Unterscheid zwischen den Behandlungsgruppen wurde in Zyklus 12 übertroffen (Differenz: 5,56 Punkte) und in Zyklus 18 näherungsweise erreicht (Differenz: 4,81 Punkte).

Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (Responderanalyse) war KRd über alle Behandlungszyklen hinweg überlegen. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu und in Zyklus 18 erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; $p = 0,0041$).

Die Daten von ASPIRE zeigen, dass die Erweiterung der Standardtherapie Rd um Carfilzomib eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht. Hierbei ist zu betonen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern im Behandlungsverlauf sogar verbessert werden konnte.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil zwischen KRd und Rd war insgesamt ausgeglichen. Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) (KRd: 96,9 %; Rd: 97,2 %; $p=1,0000$) und bei über 50 % der Patienten beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (KRd: 59,7 %; Rd: 53,7 %; $p=0,0971$) beobachtet. Die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 war in beiden Gruppen vergleichbar (KRd: 83,7 %; Rd: 80,7 %; $p=0,3039$). Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war im KRd-Arm etwas geringer (KRd: 13,8 %; Rd: 16,7 %; $p=0,2741$). Der Anteil der Studienteilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, war zwischen KRd und Rd ebenfalls ausgeglichen (KRd: 7,7 %; Rd: 8,5 %; $p=0,6951$).

Die häufigsten der unerwünschten Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Neutropenien (KRd: 29,6 %; Rd: 26,5 %; $p=0,3402$), Anämien (KRd: 17,9 %; Rd: 17,2 %; $p=0,8510$), Thrombozytopenien (KRd: 16,6 %; Rd: 12,3 %; $p=0,1037$) und Pneumonien (KRd: 12,5 %; Rd: 10,5 %; $p=0,4333$).

Kardiale Erkrankungen (CTC-Grad ≥ 3) wie Herzinsuffizienz (KRd: 3,8 %; Rd: 1,8 %; $p=0,1284$), ischämische Herzerkrankungen (KRd: 3,3 %; Rd: 2,1 %; $p=0,3768$) und kardiale Arrhythmien (KRd: 2,3 %; Rd: 2,8 %; $p=0,6584$) traten selten und in beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf. Ein akutes Nierenversagen trat in beiden Studienarmen gleichermaßen auf (KRd: 3,3 %; Rd: 3,1 %; $p=1,0000$). Das Risiko für periphere Neuropathien, eine häufige therapiebedingte Toxizität, die beispielsweise vermehrt bei einer Bortezomib-Therapie auftritt, wurde durch KRd nicht erhöht (KRd: 4,3 %; Rd: 5,4 %; $p=0,6722$).

Das insgesamt zwischen KRd und Rd ausgeglichene Sicherheitsprofil ist bemerkenswert, da zum einen im KRd-Arm Carfilzomib als Ergänzung zu der Zweifach-Therapiekombination Rd verabreicht wurde und zum anderen Patienten im KRd-Arm im Median deutlich länger behandelt wurden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden wurde Carfilzomib im Jahr 2008 der Status eines Orphan Drugs durch die Europäische Kommission gewährt (EU/3/08/548) (EU Kommission 2008). Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a in Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (G-BA 2015).

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ASPIRE herangezogen, die der Evidenzstufe Ib entspricht. ASPIRE vergleicht Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) mit der Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason (Rd).

ASPIRE wurde anhand des Consort-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F). Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente zu ASPIRE (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basierte auf dem Datenstand der präspezifizierten Interimsanalyse vom 16. Juni 2014.

Studienqualität

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für ASPIRE als niedrig bewertet (Tabelle 4-11). Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig anzusehen ist.

Validität der Endpunkte

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen (Gesamtansprechrate, Tiefe der Remission, Dauer der Remission), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist trotz des offenen Studiendesigns als niedrig zu beurteilen, da das Ereignis Tod jeglicher Ursache objektiv bewertet werden kann. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden durch ein IRC-Komitee verblindet und gemäß der IMWG-Kriterien erhoben. Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wird durch den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt, zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Für Ereignisse des Endpunktes Sicherheit, die auf Laborbefunden basieren und daher objektiv beurteilt werden können, ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig einzuschätzen ist. Die Auswertung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen und Sicherheit (Ereignisse, die auf Laborbefunden basieren) sind daher mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Die Endpunkte Lebensqualität und Sicherheit (Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren) wurden unverblindet erhoben, weshalb für diese Datenauswertung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sowie eine mäßige Ergebnissicherheit vorliegt.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf patientenrelevanten Endpunkten, wobei die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte validiert sind (Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Carfilzomib wurde der Status eines Orphan Drugs im Jahr 2008 durch die Europäische Kommission anerkannt (EU/3/08/548) (EU Kommission 2008). Der medizinische Zusatznutzen gilt daher bereits durch die Zulassung als belegt (G-BA 2015).

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ASPIRE.

Die Ergebnisse anhand der das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-46 zusammengefasst.

Tabelle 4-46: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. HR [95 %-KI]: 0,787 [0,628; 0,985] p-Wert: 0,0182	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 26,3 vs. 17,6 Monate HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001	Beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Median: 37,6 vs. 24,5 Monate HR [95 %-KI]: 0,626 [0,504; 0,777] p-Wert: <0,0001	
Ansprechen	Gesamtansprechrates: Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % OR [95 %-KI]: 3,472 [2,411; 5,001] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % OR [95 %-KI]: 4,546 [3,048; 6,780] p-Wert: <0,0001	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % OR [95 %-KI]: 3,579 [2,650; 4,834] p-Wert: <0,0001	
	Dauer der Remission: Monate (median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede: (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von KRd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	Beträchtlich
	Responderanalysen: (Verbesserung ≥10 Punkte, Zyklus 18) Ereignisse: 17,7 vs. 10,6 % OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73] p-Wert: 0,0041	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Mind. 1 UE	Ereignisse: 96,9 vs. 97,2 % OR [95 %-KI]: 0,922 [0,402; 2,114] p-Wert: 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 83,7 vs. 80,7 % OR [95 %-KI]: 1,224 [0,848; 1,768] p-Wert: 0,3039	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,7 vs. 53,7 % OR [95 %-KI]: 1,276 [0,961; 1,694] p-Wert: 0,0971	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 13,8 vs. 16,7 % OR [95 %-KI]: 0,796 [0,538; 1,178] p-Wert: 0,2741	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 7,7 vs. 8,5 % OR [95 %-KI]: 0,894 [0,534; 1,497] p-Wert: 0,6951	
CR: Komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission, vs.: Versus.		

Mortalität

Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]; 0,787 [0,628; 0,985]; p=0,0182). Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 73,3 % im KRd-Arm (95 %-KI: 68,6; 77,5) und bei 65,0 % im Rd-Arm (95 %-KI: 59,9; 69,5). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag bei 32,3 Monaten (95 %-KI: 31,7; 33,2) im KRd-Arm und bei 31,5 Monaten (95 %-KI: 30,8; 32,5) im Rd-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht.

Die deutliche Reduktion der Mortalität durch KRd gegenüber dem aktuellen Therapiestandard stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine bemerkenswerte Verbesserung der Prognose der Patienten dar. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen bei einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer vor. Eine Behandlung mit KRd erzielt diese gegenüber dem Therapiestandard Rd durch eine 21 %ige Verringerung des Risikos zu versterben. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde eine deutliche Überlegenheit von KRd gegenüber Rd erzielt. Patienten unter KRd zeigten ein bei rezidierten Myelompatienten bisher nicht erreichtes progressionsfreies Überleben von über zwei Jahren. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies ist eine bemerkenswerte Verlängerung um 8,7 Monate gegenüber dem Therapiestandard und entspricht einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes durch KRd um 31 % (HR [95 %-KI]; 0,690 [0,570; 0,834]; $p < 0,0001$). Die hier gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch KRd muss in Hinblick auf die aktuell verfügbaren Therapieoptionen als eine bisher nicht erreichte Verbesserung für rezidierte Myelompatienten gewertet werden. Patienten in der Rezidivsituation erreichen bisher im Median lediglich ein progressionsfreies Überleben von 6 bis maximal 18 Monaten (Dimopoulos et al. 2009, Garderet et al. 2012, San-Miguel et al. 2014, Stewart et al. 2014). Für Myelompatienten bedeutet eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder)aufreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik und kann unter anderem in einer Verschlechterung der Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

KRd zeigte gegenüber Rd einen klaren Zugewinn bezüglich der medianen Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie um 13,1 Monate (HR [95 %-KI]; 0,626 [0,504; 0,777]; $p < 0,0001$). Diese Verlängerung ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden aufgeschoben werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie von besonderer Bedeutung für die Lebensqualität des Patienten.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden. Die Gesamtansprechrates (ORR) lag im KRd-Arm bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 20,5 Prozentpunkte (OR [95 %-KI]; 3,472 [2,411; 5,001]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder stringente komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; OR [95 %-KI]; 4,546 [3,048; 6,780]; $p < 0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; OR [95 %-KI]; 3,579 [2,650; 4,834]; $p < 0,0001$). Die Tiefe der Remission war für Patienten in ASPIRE insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer besseren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission ging mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Die Behandlung mit KRd führte jedoch nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 7,4 Monate verlängern (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p < 0,0001$). Die längere Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der

Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses assoziiert sind.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit KRd erzielt gegenüber Rd eine bisher nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verbesserung der Qualität der Remission und eine Verlängerung der Remissionsdauer. In Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des beim multiplen Myelom breit eingesetzten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zeigten KRd-Patienten im Vergleich zu Rd-Patienten über 18 Behandlungszyklen hinweg eine höhere Lebensqualität ($p < 0,0001$). Auch bezüglich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (Responderanalyse) war KRd über alle Behandlungszyklen hinweg überlegen. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu und in Zyklus 18 erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; $p = 0,0041$).

Da die myelombedingte Symptomatik mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ASPIRE zeigen, dass die Erweiterung der Standardtherapie um Carfilzomib eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf ermöglicht. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Die durch KRd erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil zwischen KRd und Rd war insgesamt ausgeglichen. Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (KRd: 96,9 %; Rd: 97,2 %; $p=1,0000$) und bei über 50 % der Patienten beider Gruppen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (KRd: 59,7 %; Rd: 53,7 %; $p=0,0971$) beobachtet. Die Gesamtrate an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 war in beiden Gruppen vergleichbar (KRd: 83,7 %; Rd: 80,7 %; $p=0,3039$). Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eine Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war im KRd-Arm etwas geringer (KRd: 13,8 %; Rd: 16,7 %; $p=0,2741$). Der Anteil der Studienteilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, war zwischen KRd und Rd ebenfalls ausgeglichen (KRd: 7,7 %; Rd: 8,5 %; $p=0,6951$).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Neutropenien (KRd: 29,6 %; Rd: 26,5 %; $p=0,3402$), Anämien (KRd: 17,9 %; Rd: 17,2 %; $p=0,8510$), Thrombozytopenien (KRd: 16,6 %; Rd: 12,3 %; $p=0,1037$) und Pneumonien (KRd: 12,5 %; Rd: 10,5 %; $p=0,4333$).

Kardiale Erkrankungen (CTC-Grad ≥ 3) wie Herzinsuffizienz (KRd: 3,8 %; Rd: 1,8 %; $p=0,1284$), ischämische Herzerkrankungen (KRd: 3,3 %; Rd: 2,1 %; $p=0,3768$) und kardiale Arrhythmien (KRd: 2,3 %; Rd: 2,8 %; $p=0,6584$) traten in beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf. Ein akutes Nierenversagen trat in beiden Studienarmen gleichermaßen auf (KRd: 3,3 %; Rd: 3,1 %; $p=1,0000$). Das Risiko für periphere Neuropathien, eine häufige therapiebedingte Toxizität, die beispielsweise vermehrt bei einer Bortezomib-Therapie auftritt, wurde durch KRd nicht erhöht (KRd: 4,3 %; Rd: 5,4 %; $p=0,6722$).

In der Gesamtschau bestehen **keine Hinweise** auf ein **erhöhtes oder verändertes Schadenspotenzial** von KRd im Vergleich zur Standardtherapie Rd, das sich negativ auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken könnte. Dies ist bemerkenswert, da zum einen im KRd-Arm Carfilzomib als Ergänzung zu der Zweifach-Therapiekombination Rd verabreicht wurde und zum anderen Patienten im KRd-Arm im Median deutlich länger behandelt wurden.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von KRd** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens, lang anhaltende Krankheitsfreiheit und Verbesserung der Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit.

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 4-47: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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.

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

¹⁴ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-48: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
PX-171-009 (ASPIRE)	Studienbericht (Amgen 2014b)
	Studienprotokoll (Amgen 2011)
	Statistischer Analyseplan (Amgen 2014c)
	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01080391 (CTGOV 2010)
	<u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2009-016839-35 (CTEU 2010)
	<u>ICTRP</u> : NCT01080391 (ICTRP 2010)
	<u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : NCT01080391 (PharmNet.Bund 2010)
Publikation (Stewart et al. 2014)	
Post-hoc Analysen (Amgen 2015a, Amgen 2015d, Amgen 2015b)	

4.7 Referenzliste

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

1. Amgen. 2011. Clinical Study Protocol (PX-171-009) Amendment 4: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
2. Amgen. 2014a. PROs in the ASPIRE Clinical Trial. An Expert Report (Final).
3. Amgen. 2014b. Clinical Study Report (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
4. Amgen. 2014c. Statistical Analysis Plan (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
5. Amgen. 2015a. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Ansprechen.
6. Amgen. 2015b. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Sicherheit.
7. Amgen. 2015c. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information November 2015.
8. Amgen. 2015d. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Lebensqualität.
9. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22(2): 231-239.
10. Augustson B.M., Begum G., et al. 2005. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 23(36): 9219-9226.
11. Bladé J., Samson D., et al. 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(5): 1115-1123.
12. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*, 28(15): 2612-2624.
13. Cocks K., King M., et al. 2011. Evidence based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1): 89-96.
14. clinicaltrialsregister.eu (CTEU). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (2009-016839-35).
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016839-35>

15. ClinicalTrials.gov (CTGOV). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391?term=NCT01080391&rank=1>
16. Delforge M., Dhawan R., et al. 2012. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*, 89(1): 16-27.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
18. Dimopoulos M.A., Kastritis E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): 1485-1493.
19. Dimopoulos M.A., Chen C., et al. 2009. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 23: 2147–2152.
20. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): 1467-1473.
21. Ellis S., Carroll K.J., et al. 2008. Analysis of duration of response in oncology trials. *Contemporary clinical trials* 29(4): 456-465.
22. Commission of the European Communities (EU Kommission). 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information 03.06.2008.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Crizotinib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Pomalidomid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf
26. Garderet L., Iacobelli S., et al. 2012. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 30(20): 2475-2482.
27. Harousseau J.L., Dimopoulos M.A., et al. 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(10): 1738-1744.

28. Herrera G.A., Joseph L., et al. 2004. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*, 128(8): 875-879.
29. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080391>
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
31. Jaeschke R., Singer J., et al. 1989. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*, 10(4): 407-415.
32. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22: 417-426.
33. Kvam A.K., Fayers P., et al. 2011. Responsive 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(4): 330-337.
34. Leleu X., Petrucci M.T., et al. 2013. Psychometric Performance Of The EORTC Quality-Of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) and QLQ-Multiple Myeloma (QLQ-MY20) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Session: 901 - Health Services and Outcomes Research: Poster I. Abstract 1721, Conference: ASH Annual Meeting 2013 (New Orleans, USA).
35. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2): 258-268.
36. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): 981-992.
37. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): 829-844.
38. Mallinckrodt C.H., Lane P.W., et al. 2008. Recommendations for the primary analysis of continuous endpoints in longitudinal clinical trials. *Drug Inf J*, 42: 303-319.
39. Moher D., Hopewell S., et al. 2012. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*, 10(1): 28-55.
40. Mols F., Oerlemans S., et al. 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(4): 311-319.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
42. Niesvizky R., Richardson P.G., et al. 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(1): 46-53.
43. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): 1-5.

44. Osoba D., Rodrigues G., et al. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1): 139-144.
45. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): 587-600.
46. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
47. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): 4691-4695.
48. Ralston S.H., Gallacher S.J., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*, 112(7): 499-504.
49. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
50. Saad F., Lipton A., et al. 2007. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8): 1860-1867.
51. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11): 1195-1206.
52. Schulz K.F., Altman D.G., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*, 11: 32.
53. Smith A., Wisloff F., et al. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132(4): 410-451.
54. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 372(2): 142-152.
55. Stockler M.R., Hilpert F., et al. 2014. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 32(13): 1309-1316.
56. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2012. Kapitel: Therapeutisches Konzept. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
57. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: 493697.
58. Wisloff F., Eika S., et al. 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*, 92(3): 604-613.
59. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 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(4): 451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.10.2015
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	876.742
3	FT=CARFILZOMIB	9
4	FT=KYPROLIS	0
5	FT=(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)	0
6	FT="(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-[(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-(MORPHOLIN-4-YL)ACETAMIDO]-4-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"	0
7	3 TO 6	9
8	CT=MULTIPLE MYELOMA	1.193
9	CT=MULTIPLE MYELOMAS	1.193
10	CT=MYELOMA MULTIPLE	1.193
11	CT=MYELOMA, MULTIPLE	1.193
12	CT=MYELOMA, PLASMA CELL	1.193
13	CT=MYELOMA, PLASMA-CELL	1.195
14	CT=MYELOMAS, MULTIPLE	1.193
15	CT=MYELOMAS, PLASMA CELL	1.193
16	CT=MYELOMAS, PLASMA-CELL	1.193
17	CT=MYELOMATOSES	1.193
18	CT=MYELOMATOSIS	1.193
19	CT=PLASMA CELL MYELOMA	1.193
20	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	1.193
21	CT=PLASMA-CELL MYELOMA	1.193
22	CT=PLASMA-CELL MYELOMAS	1.193
23	CT=PLASMACYTOMA	18
24	CT=PLASMACYTOMAS	18
25	CT=KAHLER DISEASE	1.193
26	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	1.962
27	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	12
28	FT=MYELOMATOS%S	28
29	FT=PLASMA%YTOM##	22

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
30	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	0
31	8 TO 30	1.979
32	7 AND 31	9
33	32 AND PPS=HUMAN	9
34	33 AND LA=(ENGL; GERM)	9

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 5.296.525 Hits)
 CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information;
 DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.10.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
35	ME60	25.360.526
36	TE=CARFILZOMIB	139
37	FT=CARFILZOMIB	348
38	FT=KYPROLIS	10
39	FT=(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)	11
40	FT="(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-[(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-(MORPHOLIN-4-YL)ACETAMIDO]-4-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"	0
41	36 TO 40	328
42	CT=MULTIPLE MYELOMA	15.419
43	CT=MULTIPLE MYELOMAS	15.419
44	CT=MYELOMA MULTIPLE	15.419
45	CT=MYELOMA, MULTIPLE	15.419
46	CT=MYELOMA, PLASMA CELL	15.419
47	CT=MYELOMA, PLASMA-CELL	15.419
48	CT=MYELOMAS, MULTIPLE	15.419
49	CT=MYELOMAS, PLASMA CELL	15.419
50	CT=MYELOMAS, PLASMA-CELL	15.419
51	CT=MYELOMATOSES	15.419
52	CT=MYELOMATOSIS	15.419
53	CT=PLASMA CELL MYELOMA	15.419

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
54	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	15.419
55	CT=PLASMA-CELL MYELOMA	15.419
56	CT=PLASMA-CELL MYELOMAS	15.419
57	CT=PLASMACYTOMA	3.172
58	CT=PLASMACYTOMAS	3.172
59	CT=KAHLER DISEASE	15.419
60	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	40.110
61	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	2.192
62	FT=MYELOMATOS%S	740
63	FT=PLASMA%YTOM##	9.575
64	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	213
65	42 TO 64	23.650
66	41 AND 65	248
67	66 AND PPS=HUMAN	236
68	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	46.210
69	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	233.615
70	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	2.168
71	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	48.751
72	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	2.168
73	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	48.751
74	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	48.751
75	CT=RANDOMIZATION	53.042
76	CT=DOUBLE BLIND STUDY	77.326
77	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	13.876
78	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	6.169
79	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	637
80	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	2.916
81	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	3.502
82	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	123
83	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	3.502
85	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	123
86	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	3.143
87	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	66.306
88	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR	44.257

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
	PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	
89	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.446.750
90	(77 TO 88) AND 89	34.782
91	(68 TO 76) OR 90	385.010
92	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	396.647
93	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	418.040
94	PLACEBO/(TI; AB; CT)	170.583
95	92 TO 94	671.125
96	67 AND 91	23
97	67 AND 95	20
98	96 OR 97	26
99	98 AND LA=(ENGL; GERM)	24
<p>a: Suchschritt 1-34: siehe Suche in der Cochrane-Datenbank CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title</p>		

Datenbankname	EM74 (EMBASE)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	07.10.2015
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
100	EM74	26.727.990
101	CARFILZOMIB/(TI; AB)	821
102	KYPROLIS/(TI; AB)	20
103	(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)/(TI; AB)	33
104	"(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-([(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-(MORPHOLIN-4-YL)ACETAMIDO]-4-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"/FT	0
105	101 TO 104	829
106	CT=MULTIPLE MYELOMA	52.072
107	CT=MYELOMA, MULTIPLE	52.072
108	CT=MYELOMATOSIS	52.072
109	CT=PLASMA CELL MYELOMA	52.072
110	CT=KAHLER DISEASE	52.072

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
111	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	52.072
112	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	996
113	FT=MYELOMATOS%S	517
114	FT=PLASMA%YTOM##	9.736
115	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	115
116	106 TO 115	63.297
117	105 AND 116	662
118	117 AND PPS=HUMAN	536
119	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	202.438
120	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	391.367
121	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	391.367
122	CT=OPEN STUDY	20.869
123	CT=OPEN-LABEL STUDY	20.869
124	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	17.059
125	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	17.393
126	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	679
127	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	49.948
128	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	21.352
129	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.923
130	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	17.059
131	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	17.393
132	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	679
133	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.184
134	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	123.680
135	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	60.775
136	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.814.135
137	(124 TO 135) AND 136	83.439
138	(119 TO 123) OR 137	506.217
139	RANDOM?/(TI; AB)	1.015.385
140	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	356.669
141	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	161.462
142	139 TO 141	1.236.308
143	118 AND 138	92

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
144	118 AND 142	46
145	143 OR 144	103
146	145 NOT SU=MEDLINE	101
147	146 AND LA=(ENGL; GERM)	100
148	CCTR93; ME60; EM7	52.965.258
149	99 OR 147	124
150	check duplicates: unique in s=149	107
151	147 AND 150	84
a: Suchschritt 1-99: Siehe Suche in der Cochrane- und MEDLINE-Datenbank CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; DT0: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.10.2015
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Phase] Study Type: All Studies
Treffer	75

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.10.2015
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term]
Treffer	22

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.10.2015
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND „All“ [Recruitment Status] Kyprolis [Title] AND „All“ [Recruitment Status]
Treffer	123
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization.	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.10.2015
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonym. 2012. Kyprolis gains accelerated approval for multiple myeloma. Cancer Discovery 2(9).	Publikationstyp
2	Ashaye A.O., Zhang J., et al. 2015. Mapping utility scores from European organization for treatment of cancer core-30 questionnaire scores (EORTC QLQ-C30) in relapsed multiple myeloma. Value in Health 18(3): 208.	Publikationstyp
3	Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2015a. Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM) by line of therapy: Secondary analysis from an interim analysis of the phase III study ASPIRE (NCT01080391). Journal of Clinical Oncology 33(15).	Publikationstyp
4	Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2015b. Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma by line of therapy: Interim results from the phase 3 aspire study. Haematologica 100: 151-152.	Publikationstyp
5	Osterweil N. & Osterweil N. 2015. ASPIRE: Carfilzomib-Len-Dex 'a new standard of care' for relapsed multiple myeloma. Oncology Report 11(1): 28-29.	Publikationstyp
6	Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma: Interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. Blood 124(21).	Publikationstyp
7	Vij R. & Vij R. 2012. Carfilzomib in multiple myeloma. Clinical Advances in Hematology and Oncology 10(9): 591-593.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<i>ClinicalTrials.GOV</i>	
1	Ajai Chari Onyx Pharmaceuticals Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrials.gov: Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib. 21-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553 .	Intervention
2	Oncotherapeutics Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Weekly 70 mg/m ² Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m ² Carfilzomib. 10-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357 .	Intervention
3	Suzanne Lentzsch, M. C. U. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma. 7-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002598 .	Studienpopulation
4	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238 .	Intervention
5	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811 .	Intervention
6	Hackensack University Medical Center Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. 21-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227 .	Studienpopulation
7	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 11-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698 .	Intervention
8	University of Michigan Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies. 2-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403 .	Intervention
9	SCRI Development Innovations, L. O. P. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers. 24-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318784 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
10	John F.McDyer, M. U. o. P. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib for the Antibody-Mediated Rejection Diagnosis in Lung Transplantation. 15-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474927 .	Studienpopulation
11	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042950 .	Studienpopulation
12	Oncotherapeutics Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments. 10-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559 .	Intervention
13	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085 .	Intervention
14	Cancer Research and Biostatistics Clinical Trials Consortium Lucille P.Markey Cancer Center at University of Kentucky Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib With Irinotecan in Irinotecan-Sensitive Malignancies and Small Cell Lung Cancer Patients. 3-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941316 .	Studienpopulation
15	University Hospital, L. O. P. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib Weekly Plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302495 .	Studienpopulation
16	Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients. 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866 .	Intervention
17	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (ARROW). 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878 .	Intervention
18	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794 .	Intervention
19	University of Michigan Cancer Center Onyx Therapeutics, I. C. C. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. 2-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054 .	Studienpopulation
20	Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 11-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063 .	Intervention
21	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease. 2-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491359 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
22	University of Alabama at Birmingham Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 29-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143 .	Intervention
23	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Refractory Renal Cell Carcinoma (RCC). 2-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775930 .	Studienpopulation
24	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION). 6-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818752 .	Studienpopulation
25	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 24-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104 .	Studienpopulation
26	Hackensack University Medical Center. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 20-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764 .	Intervention
27	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols. 22-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312 .	Intervention
28	University of Alabama at Birmingham Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment. 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253 .	Studienpopulation
29	Oncotherapeutics Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma. 10-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792102 .	Intervention
30	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function. 12-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734 .	Intervention
31	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346787 .	Studienpopulation
32	Attaya Suvannasankha National Cancer Institute (NCI) Indiana University. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy. 19-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941 .	Intervention
33	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Nebraska. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib, Romidepsin, Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory B- and T-cell Lymphomas. 7-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341014 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
34	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816971 .	Studienpopulation
35	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant. 20-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720 .	Intervention
36	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 9-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623 .	Intervention
37	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 7-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073097 .	Studienpopulation
38	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 16-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863550 .	Studienpopulation
39	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. 15-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308 .	Intervention
40	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Subjects With Previously Untreated Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987232 .	Studienpopulation
41	University College, L. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of Carfilzomib Taken With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed AL Amyloidosis. 7-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545907 .	Studienpopulation
42	SCRI Development Innovations, L. O. T. I. N. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 10-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118 .	Intervention
43	Onyx Therapeutics, Inc, I. T. A. i. C. L. & L. T. S. D. & E. C. I. T. f. C. w. C. I. S. D. & E. C. O. P. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 5-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821 .	Studienpopulation
44	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis [®]), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792 .	Intervention
45	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma. 22-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284 .	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
46	Array BioPharma. ClinicalTrials.gov: A Study of Filanesib (ARRY-520) and Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma. 22-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989325 .	Intervention
47	M.D.Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma. 9-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502 .	Intervention
48	Emory University Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Combination w/ Dexamethasone in Patients W/Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 14-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969565 .	Studienpopulation
49	University Hospital, T. O. T. I. C. C. ClinicalTrials.gov: Front-line Therapy With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction. 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405364 .	Studienpopulation
50	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma (CHAMPION 1). 31-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677858 .	Intervention
51	Weill Medical College of Cornell University Onyx Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Clarithromycin (Biaxin [®]), Lenalidomide (Revlimid [®]), and Dexamethasone (Decadron [®]) [Car-BiRD] Therapy for Subjects With Multiple Myeloma. 17-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559935 .	Intervention
52	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma. 21-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572480 .	Studienpopulation
53	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma. 21-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816 .	Intervention
54	Academic Myeloma Consortium Criterium Inc. Onyx Pharmaceuticals Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034 .	Intervention
55	Singapore General Hospital. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Carfilzomib in Transplant Eligible High Risk Multiple Myeloma. 8-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217163 .	Intervention
56	University College, L. O. P. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone With Maintenance Carfilzomib in Multiple Myeloma. 9-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315716 .	Studienpopulation
57	Guido Tarone University of Turin, I. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 28-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
58	PETHEMA Foundation Celgene Corporation Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. 8-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413 .	Studienpopulation
59	Mayo Clinic. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Active Multiple Myeloma. 1-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057225 .	Studienpopulation
60	Dana-Farber Cancer Institute Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 20-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196 .	Studienpopulation
61	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation Onyx Therapeutics, I. N. I. o. H. C. C. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients. 16-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402284 .	Studienpopulation
62	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Stem Cell Transplant for Plasma Cell Myeloma. 28-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658904 .	Intervention
63	Nantes University Hospital. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP). 26-4-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694 .	Studienpopulation
64	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma. 19-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756 .	Intervention
65	Onyx Therapeutics, I. O. P. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392 .	Intervention
66	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. 29-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204241 .	Studienpopulation
67	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrials.gov: Study of Weekly Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd). 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857115 .	Studienpopulation
68	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland University of Turin, I. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). 9-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820 .	Intervention
69	Oncotherapeutics Millennium: The Takeda Oncology Company. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. 10-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425 .	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
70	University of Arkansas Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: UARK 2012-02 Trial For High-Risk Myeloma Evaluating Accelerating and Sustaining Complete Remission. 18-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128230 .	Intervention
71	Oncotherapeutics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. 10-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368 .	Intervention
72	Karyopharm Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: Phase 2b Open-Label Single-Arm Study With KPT-330 & Dexamethasone in Patients w/ Quad-refractory Multiple Myeloma. 14-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815 .	Intervention
73	Triphase Research and Development I Corporation. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 20-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045 .	Intervention
74	Array BioPharma. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM). 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922 .	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
75	CHU de Toulouse. ClinicalTrialsRegister.eu: Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagn.. 24-5-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16 .	Studienpopulation
76	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39 .	Intervention
77	CHU de Nantes. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II trial of Carfilzomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma. 17-6-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019462-92 .	Studienpopulation
78	HOVON Foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. 6-8-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005157-75 .	Studienpopulation
79	Fundaciã³n PETHEMA. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II multicenter study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus high-dose therapy with melphalan-200 and autologous stem cell transplantation, followed by consolidation with .. 3-3-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002948-40 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
80	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised comparisons, in myeloma patients of all ages, of thalidomide, lenalidomide, carfilzomib and bortezomib induction combinations, and of lenalidomide and combination lenalidomide vorinostat. 17-9-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010956-93 .	Intervention
81	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma. 28-8-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36 .	Intervention
82	HOVON Foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Mult. 29-7-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34 .	Intervention
83	Nordic Myeloma Study Group. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of carfilzomib- cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observation or maintenance with carfilzomib and dexamethasone in patients. 8-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003789-15 .	Intervention
84	Erasmus MC. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation. 7-7-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014922-40 .	Studienpopulation
85	University of Birmingham. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study to determine the maximum tolerated dose and activity of the combination of romidepsin and carfilzomib in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. 30-12-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001879-20 .	Studienpopulation
86	University College London. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone with maintenance carfilzomib in untreated transplant-eligible patients with symptomatic MM to evaluate the benefit of upfront ASCT. 23-2-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000506-35 .	Studienpopulation
87	Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze della Salute. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE II STUDY OF CARFILZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE (CCyD) as pre transplant INDUCTION and post transplant consolidation or CARFILZOMIB, LENALIDO.. 12-1-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000782-53 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	
88	University of California, S. F. WHOICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133 .	Intervention
89	University of Rochester. WHOICTRP: Study of Carfilzomib and Vorinostat for Relapsed or Refractory Lymphoma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276717 .	Intervention
90	University of California, S. F. WHOICTRP: SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850 .	Intervention
91	GlaxoSmithKline. WHOICTRP: A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afuresertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2). 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235740 .	Intervention
92	Washington University School of Medicine. WHOICTRP: Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861 .	Intervention
93	Washington University School of Medicine. WHOICTRP: Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia. 31-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137747 .	Studienpopulation
94	Massachusetts General Hospital. WHOICTRP: Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142530 .	Studienpopulation
95	Onyx, P. WHOICTRP: Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease. 11-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410500 .	Intervention
96	Onyx Therapeutics, I. WHOICTRP: A Multicenter, Open-label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Subjects. 16-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980589 .	Studienpopulation
97	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). WHOICTRP: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. 29-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5350 .	Studienpopulation
98	Spectrum, H. H. WHOICTRP: Phase I: Melphalan, Bendamustine and Carfilzomib for Autologous Transplant in Multiple Myeloma. 7-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148913 .	Intervention
99	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). WHOICTRP: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for. 29-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349 .	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
100	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHOICTRP: A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy. 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549 .	Studienpopulation
101	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHOICTRP: Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538 .	Intervention
102	University of Cincinnati. WHOICTRP: B-Cell Targeted Carfilzomib Desensitization. 25-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442648 .	Studienpopulation
103	Academic Myeloma Consortium. WHOICTRP: A Safety Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide & Dexamethasone Prior to ASCT in Patients With Newly Diagnosed Myeloma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660750 .	Studienpopulation
104	Onyx Therapeutics, I. WHOICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Subjects With Multiple Myeloma and Renal Disease. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949532 .	Intervention
105	Onyx Therapeutics, I. WHOICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Subjects With Advanced Malignancies and Hepatic Impairment. 7-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949545 .	Intervention
106	Onyx Therapeutics, I. WHOICTRP: Phase 1b Study of Carfilzomib Administered Once Weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. 17-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335983 .	Vergleichstherapie
107	University of Leeds (UK). WHOICTRP: Carfilzomib in combination with doxorubicin and dexamethasone (CAD) therapy in transplant eligible relapsed myeloma patients. 13-1-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81151751 .	Intervention
108	Academic Myeloma Consortium. WHOICTRP: A Safety Study of Carfilzomib in Patients With Previously-Treated Systemic Light Chain Amyloidosis. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789242 .	Intervention
109	Other North Shore Haematology Clinical Trial Unit. WHOICTRP: KIWI Study- Kyprolis based Induction in untreated Myeloma with Kyprolis post Transplant Consolidation. 9-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000188538 .	Studienpopulation
110	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHOICTRP: Study of Carfilzomib in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL). 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212380 .	Studienpopulation
111	University of Nebraska. WHOICTRP: Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. 24-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336920 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
112	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). 14-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807 .	Intervention
113	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Arry-520 + Carfilzomib for Multiple Myeloma (MM). 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372540 .	Intervention
114	National Cancer Institute (. WHOICTRP: Viral Protein Production After Dexamethasone, Wild-Type Reovirus, and Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma. 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101944 .	Intervention
115	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Ph 1b, Carfilzomib, Bendamustine, Dexamethasone in Multiple Myeloma. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095834 .	Intervention
116	Anderson Cancer Center, M. D. WHOICTRP: Carfilzomib Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL), T-cell Lymphoma (TCL), and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). 3-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926665 .	Studienpopulation
117	University of Chicago. WHOICTRP: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 7-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665 .	Intervention
118	University of California, D. WHOICTRP: Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. 21-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293109 .	Studienpopulation
119	Other Collaborative groups Australasian Leukemia and Lymphoma Group. WHOICTRP: Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment. 24-3-2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662 .	Intervention
120	Phoenix, C. H. WHOICTRP: Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children. 10-8-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512926 .	Intervention
121	Onyx, P. WHOICTRP: Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150462	Studienpopulation
122	Onyx Therapeutics, I. WHOICTRP: Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603447 .	Vergleichstherapie
123	Sheba Medical Center. WHOICTRP: Carfilzomib for the Prevention of Graft Versus Host Disease. 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991301 .	Studienpopulation
124	Northwestern University. WHOICTRP: Dose-Escalation Trial of Carfilzomib With and Without Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738594 .	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
125	University of Arkansas. WHOICTRP: Compassionate Use Study of Carfilzomib. 30-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999414 .	Intervention
126	Emory University. WHOICTRP: A Phase I Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 30-3-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431 .	Intervention
127	Emory University. WHOICTRP: Extended Infusion Carfilzomib on a Weekly Schedule in Patients With Advanced Solid Tumors. 20-4-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257476 .	Intervention
<i>PharmNet.Bund</i>		
-	-	-
<p>a: Wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Date of Registration PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesoberbehörde</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-49 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 4-49 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-49 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studienhorizont: n. a., da ereignisgesteuert</p> <p>Design: Zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 3 (04. März 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung der Definition der DCR (von $ORR+SD \geq 8$ Wochen in $ORR+MR+SD \geq 8$ Wochen). Ergänzung der Einschlusskriterien um IgA-Kriterium (quantitatives Immunglobulin im Serum ≥ 750 mg/dl), um Konsistenz in Carfilzomib Studienprogramm zu gewährleisten. Patienten-Screening: hämatologische Laboruntersuchung innerhalb von 21 Tagen statt 14 Tage vor Randomisierung, um größere Flexibilität bei der Leukozyten-Zählung zu gewährleisten. <p>Amendment 4 (19. Dezember 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> Korrektur der Stichprobengröße von 700 auf ca. 780 Studienteilnehmer. Ergebnis der ersten Interimsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisches MM • Messbare Erkrankung (innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung), definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl ○ Bence-Jones-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 h ○ Patienten mit Immunglobulin A (IgA) Myelom: quantitatives Immunglobulin im Serum ≥ 750 mg/dl • 1-3 multiples Myelom-Vorbehandlungen • Dokumentiertes Rezidiv oder Krankheitsprogression während oder nach einer Vorbehandlung (Einschluss von Patienten mit Refraktärität auf die letzte Therapielinie erlaubt) • Remission auf ≥ 1 Vorbehandlung, definiert als ≥ 25 % Rückgang des M-Proteins (oder des Gesamt-Proteins, falls Elektrophorese nicht routinemäßig verfügbar) • ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung ≥ 3 Monate • ECOG Performance-Status 0-2 • Innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquate Leberfunktion mit Serum Alanin-Aminotransferase \leq das 3,5-fache des oberen Normwerts und direktes Bilirubin im Serum ≤ 2 mg/dl ○ Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozyten-Anzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 30 \times 10^9/l$, falls Plasmazellen im Knochenmark > 50 %) ○ Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min • Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung • Einverständnis zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (Frauen im gebärfähigen Alter und Männer) und Schwangerschaftstests (Frauen im gebärfähigen Alter) gemäß entsprechender Vorgaben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression unter einer Vorbehandlung mit Bortezomib • Krankheitsprogression innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn einer Vorbehandlung mit Lenalidomid+Dexamethason

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Krankheitsprogression während der Gabe von Lenalidomid+Dexamethason, falls dies die jüngste Vorbehandlung war • Abbruch von Lenalidomid+Dexamethason aufgrund von Unverträglichkeit; Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib wurden nicht ausgeschlossen • Vorangegangene Behandlung mit Carfilzomib • POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonales Protein und Hautveränderungen) • Waldenström-Makroglobulinämie oder IgM-Myelom • Plasmazell-Leukämie • Chemotherapie oder Gabe von Prüf- arzneimitteln innerhalb 3 Wochen oder Antikörpern innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung • Strahlentherapie an multiplen Stellen oder Immunotherapie/Antikörpertherapie innerhalb 28 Tage bzw. Strahlentherapie an einer Stelle innerhalb 7 Tagen vor Randomisierung • Gabe von Kortikosteroiden (Dosisäquivalent mit >4 mg Dexamethason/Tag) innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung • Schwangere oder stillende Frauen • Aufwendige Operation innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung • Akute aktive, eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Antiviralia oder Antimykotika erfordernde Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Bekannte HIV-Infektion • Aktive Hepatitis B oder C-Infektion • Myokardinfarkt innerhalb 4 Monate vor Randomisierung oder Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV, unkontrollierte Angina pectoris, schwere Erkrankung der Koronararterien in der Anamnese, schwere unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Sick Sinus-Syndrom, Nachweis akuter Ischämie oder Anomalien des Erregungsleitsystems des Herzens Grad 3 im EKG (außer Patienten mit Herzschrittmacher) • Unkontrollierte Hypertonie oder unkontrollierter Diabetes innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung • Andere maligne Erkrankung, inklusive myelodysplastisches Syndrom innerhalb der vergangenen 3 Jahre, außer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ adäquat behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelzell-Karzinom der Haut oder Schilddrüsenkrebs ○ in situ Zervix- oder Brustkarzinome ○ Prostatakrebs Gleason Score ≤6 mit stabilen Prostata-spezifischen Antigen spiegeln ○ durch chirurgische Entfernung als geheilt eingestufte Krebserkrankung, oder Krebserkrankungen, die das Überleben während der Studie wahrscheinlich nicht beeinflussen ● Signifikante Neuropathie (Grad 3-4, oder Grad 2 mit Schmerz) innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung ● Bekannte Allergie gegenüber Captisol® ● Kontraindikation gegenüber jeglicher erforderlichen gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln oder unterstützenden Behandlung. Inkl. Überempfindlichkeit gegenüber allen Antikoagulantien-Optionen, Antiviralia oder Unverträglichkeit gegenüber Hydrierung aufgrund bestehender eingeschränkter Lungen- oder Herzfunktion ● Bestehende graft versus host-Erkrankung ● Punktion erfordernder Pleuraerguss oder Aszites innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung ● Jegliche klinisch relevante Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Einhaltung des Protokolls beeinflusst oder die Abgabe der Einverständniserklärung behindern könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	129 Studienzentren in den Ländern Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>A: KRd</p> <p><u>Zyklus 1-12 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1,2 des Zyklus 1, 27 mg/m² an Tag 8,9,15,16 des Zyklus 1 und Tag 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12 ● Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 ● Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22 <p><u>Zyklus 13-18 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Carfilzomib (i.v.): 27 mg/m² an Tag 1,2,15,16 ● Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 ● Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ab Zyklus 19 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22 <p>B: Rd</p> <p><u>Alle Zyklen (Zykluslänge: 28 Tage):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS • Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS ○ ORR ○ DOR ○ DCR ○ DDC ○ Lebensqualität (Veränderung der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30) ○ Sicherheit • Explorative Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ TTP ○ CBR ○ ZBnT ○ Lebensqualität (Subskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Langzeit-follow up • Progression und Ansprechen: an Tag 1 jedes Zyklus, bei Studienende und während des Langzeit-follow up alle 3 Monate während des ersten Jahres, anschließend alle 6 Monate; Beurteilung anhand der IMWG-Kriterien (bzw. MR anhand EBMT-Kriterien) durch die lokalen Prüfer und zentrales Review durch ein verblindetes IRC • Lebensqualität: an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 6, 12, 18 und bei Studienende; Erhebung anhand des EORTC QLQ-C30 und des QLQ-MY20-Fragebogens • Sicherheit: kontinuierlich bis ca. 30 Tage nach Studienende; Erhebung anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 und Codierung anhand der MedDRA Version 15.1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • ORR: sCR, CR, VGPR oder PR • DOR: Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Remission bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • DCR: sCR+CR+VGPR+PR+MR oder StD ≥ 8 Wochen • DDC: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod (für Studienteilnehmer mit bester Remission \geqMR oder StD ≥ 8 Wochen) • TTP: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression • CBR: Anteil Studienteilnehmer mit sCR, CR, VGPR, PR oder MR • ZBnT: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis zur nachfolgenden nicht im Protokoll vorgesehenen MM-Therapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der sekundären Endpunkte Veränderung der QoL (EROTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) und CBR aus Konsistenzgründen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde geschätzt, dass 526 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um einen 33 % Anstieg des medianen PFS (HR=0,75) in der Interventions-Gruppe gegenüber dem Kontroll-Arm nachzuweisen (zweiseitiges Signifikanzniveau: 0,05; Teststärke: 90 %) • Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte auf Basis der Schoenfeld-Formel
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Bestimmung der Hazard Ratio der Krankheitsprogression im Rd-Arm zur Bestimmung und Überprüfung der Anpassung der Fallzahlen oder Dauer des follow up Zeitpunkt: ca. 3 Monate vor Ende der geplanten Rekrutierung. • 2. Prüfung der Unterschiede des PFS zwischen den Behandlungsgruppen und auf Hinweise für bedeutsamen Nutzen im KRd-Arm. Zeitpunkt: Nach Erreichen von ca. 80 % Progressions-Ereignisse.

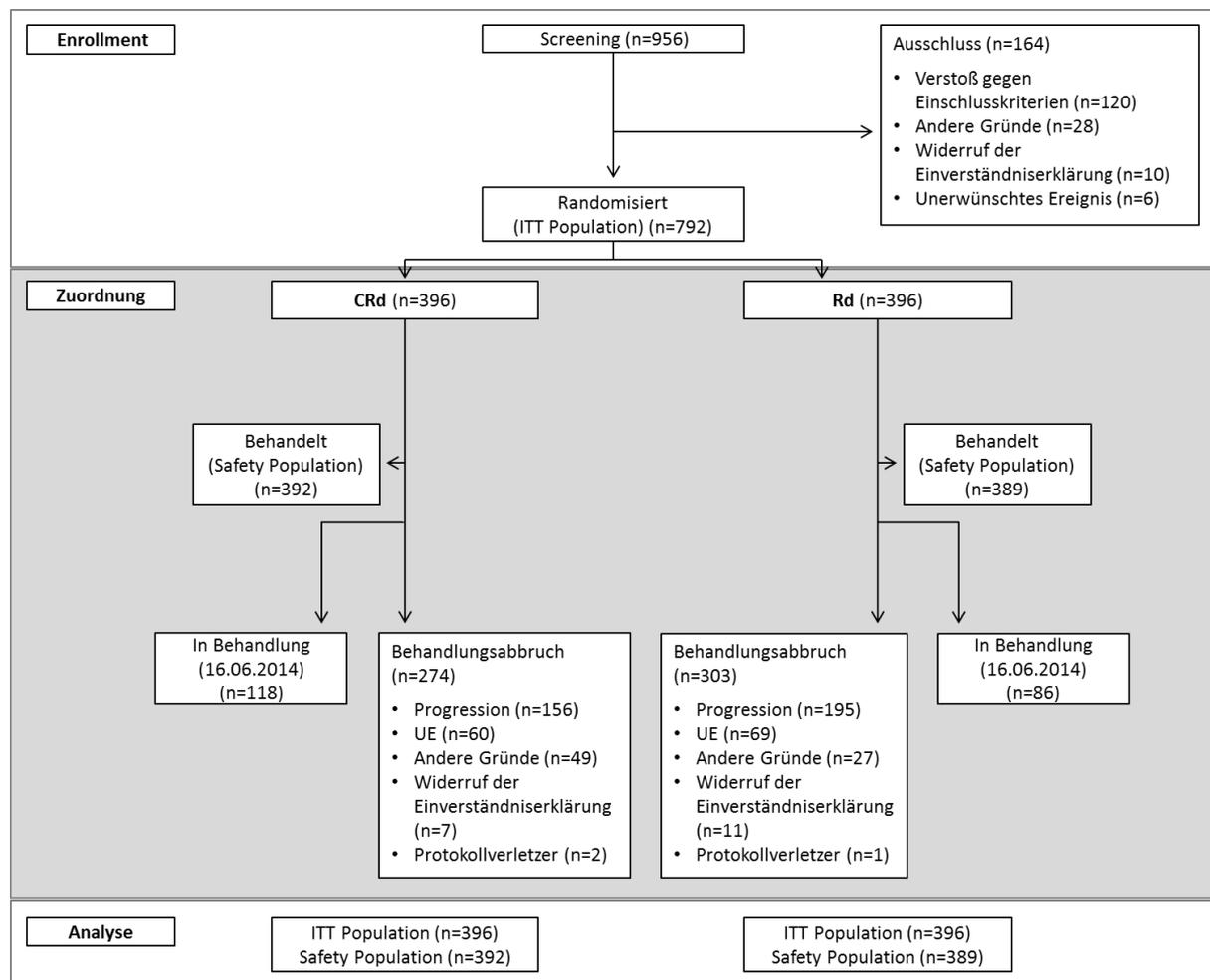
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Interimsanalyse für OS zum Zeitpunkt eines statistisch signifikanten Unterschieds für PFS zwischen den Gruppen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung durch ein Interactive Voice Recognition-System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata: <ul style="list-style-type: none"> β_2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l versus $\geq 2,5$ mg/l) Vortherapie mit Bortezomib (ja versus nein) Vortherapie mit Lenalidomid (ja versus nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durch ein Interactive Voice Recognition-System
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet: Remission nicht verblindet: OS, QOL, Sicherheit
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> PFS und OS: <ul style="list-style-type: none"> Stopping Boundary: Adjustierung für multiples Testen anhand der Lan-DeMets-Implementation nach O'Brien-Fleming Schätzung der Dauer des PFS und OS anhand Kaplan-Meier-Methode Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie Schätzung des HR und des 95 %-KI durch ein Cox Proportional Hazard-Modell, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ORR, DCR und CBR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Armen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie ○ Schätzung des OR und des 95 %-KI durch Cochran-Mantel-Haenszel-Methode • DOR und ZBnT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung der Verteilung anhand Kaplan-Meier-Methode • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Gruppen anhand eines Linear-Mixed-Modells
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusätzliche Subgruppen-Analysen für PFS, OS und ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18-64 J., ≥ 65, 18-74 J., ≥ 75 J.) • Geschlecht (m, w) • Rasse (Weiß, Farbig, Andere) • Ethnie (Lateinamerikanisch, Nicht-Lateinamerikanisch) • Region (Europa, Nordamerika, Andere) • Körperoberfläche ($\leq 2,2$ m², $> 2,2$ m²) • ECOG Performance-Status (0, 1, 2) • Hämoglobin (< 105 g/l, ≥ 105 g/l) • Neutrophile Granulozyten-Anzahl (absolut) ($< 1,5 \times 10^9/l$, $\geq 1,5 \times 10^9/l$) • Thrombozyten-Anzahl ($< 150 \times 10^9/l$, $\geq 150 \times 10^9/l$) • Calcium (korrigiert) ($\leq 11,5$ mg/dl, $> 11,5$ mg/dl) • Kreatinin-Clearance (30 bis < 50 ml/min, 50 bis < 80 ml/min, ≥ 80 ml/min) • Neuropathie (nein, ja (Grad 1, Grad 2)) • ISS-Status bei Erstdiagnose (I,II,III, unbekannt) • Grad der Plasmazellbeteiligung (< 50 %, ≥ 50 %, nicht analysiert) • Risikogruppe bestimmt mittels FISH (hoch, Standard, unbekannt) • β_2-Mikroglobulinspiegel ($< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l) • Anzahl Vortherapien (1, 2, ≥ 3) • Transplantation-Vortherapie (nein, ja) • Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) • Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja) • Refraktär gegenüber Bortezomib (nein, ja) • Refraktär gegenüber IMiD (nein, ja) • Refraktär gegenüber Bortezomib und IMiD (nein, ja)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n=792 KRd: n=396 Rd: n=396 b) Gesamt: n=781 KRd: n=392 Rd: n=389 c) Gesamt: n=792 KRd: n=396 Rd: n=396
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: KRd <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=4 • Behandlungsabbruch: n=274 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=156 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=60 ○ Andere Gründe: n=49 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=7 ○ Protokollverletzer: n=2 B: Rd <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=7 • Behandlungsabbruch: n=303 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=195 ○ Unerwünschtes Ereignis: n= 69 ○ Andere Gründe: n=27 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=11 ○ Protokollverletzer: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 14.07.2010 bis März 2012 Nachbeobachtung: 16. Juni 2014 (präspezifizierte Interimsanalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ASPIRE wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010. bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; CBR: Remission von klinischem Nutzen; CR: Komplette Remission; DCR: Rate der Krankheitskontrolle; DDC: Dauer der Krankheitskontrolle; dl: Deziliter; DOR: Dauer der Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; etc.: Et cetera; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; g Gramm; h: Stunde; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; IMiD: Immunmodulierende Substanz; IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M; IMWG: International Myeloma Working Group;		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inkl.: Inklusive; IRC: Independent Review Committee; i.v.: Intravenös; J.: Jahr; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; l: Liter; m: männlich; m ² : Quadratmeter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; min: Minute; MR: Minimale Remission; n. a.: Nicht anwendbar; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA: New York Heart Association; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; p.o.: Orale Einnahme; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen; PR: Partielle Remission; PS: Performance-Score; QoL: Lebensqualität; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; sCR: Stringente komplette Remission; StD: Stabiler Erkrankungszustand; TTP: Zeit bis Krankheitsprogression; USA: United States of America; VGPR: Sehr gute partielle Remission; w: weiblich; z. B.: Zum Beispiel; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.	

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



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ASPIRE

Studie: ASPIRE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ASPIRE (Amgen 2011)	A
Studienbericht ASPIRE (Amgen 2014b)	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT01080391 (CTGOV 2010)	C
Studienregister EU Clinical Trials Register NCT01080391 (CTEU 2010)	D

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienregister ICTRP Search Portal (WHO) NCT01080391 (ICTRP 2010)	E
Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 2009-016839-35 (PharmNet.Bund 2010)	F
Publikation Stewart et al. 2014 (Stewart et al. 2014)	G

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, B, C, D, E, F, G

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

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, B, G

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, B, C, D, E, F, G

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

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

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie ASPIRE wurden Studienteilnehmer mittels dem computergestützten Interactive Voice Response-System randomisiert. Die Studienteilnehmer und Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Datenerhebung der Endpunkt erfolgte teils verblindet, sodass der Verzerrungsaspekt auf Endpunktebene erfolgt. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert wurden und der Patientenfluss nachvollziehbar dargestellt wurde, ist das Verzerrungspotenzial der Studie ASPIRE als niedrig zu bewerten.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, G

ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

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

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben wurde unverblindet erhoben. Da das Ereignis Tod objektiv erhoben und frei von Subjektivität beurteilt werden kann, war eine Verblindung dieses Endpunktes nicht notwendig. Es liegt kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und das ITT-Prinzip wurde transparent angewendet. Da keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert wurden, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig zu bewerten.

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

Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges und verblindetes IRC-Komitee anhand
von international anerkannten IMWG-Kriterien erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Krankheitsprogression wurde verblindet und unter Berücksichtigung der international anerkannten
IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges IRC-Komitee erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat
angewendet und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial
des Endpunkts Progressionsfreies Überleben ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, GASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie definiert den Zeitpunkt zu dem der behandelnde Arzt aufgrund der Krankheitsprogression des Patienten eine nachfolgende Therapie einleitet. Da dieser Zeitpunkt den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat angewendet und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, G

Remission wurde durch ein unabhängiges und verblindetes IRC-Komitee anhand von
international anerkannten IMWG-Kriterien erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien festgelegt und durch ein unabhängiges IRC-Komitee bewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine weiteren verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen ist daher als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität ist daher als hoch zu bewerten.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch einzuschätzen ist.Für Ereignisse, die auf Laborbefunden basieren und daher objektiv beurteilt werden können, ist das Verzerrungspotenzial jedoch als niedrig zu bewerten.

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:
