

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Carfilzomib

Datum der Veröffentlichung: 15. März 2016

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1. Einführung	10
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden.....	20
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	51
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Carfilzomib.....	51
3.2 Design und Methodik der ASPIRE-Studie	51
3.3 Wirksamkeit.....	53
3.4 Lebensqualität.....	55
3.5 Sicherheit.....	56
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
5. Zusammenfassung der Bewertung	59
Referenzen.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der ASPIRE-Studie

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der ASPIRE-Studie

Tabelle 3: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial der ASPIRE-Studie auf Studienebene

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der ASPIRE-Studie

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.

Tabelle 10: Adjustiertes Signifikanzniveau für zweite Interims- und Abschlussanalyse des Endpunkts „Progressionsfreien Überleben“ in der ASPIRE-Studie

Tabelle 11: Adjustiertes Signifikanzniveau für zweite Interims- und Abschlussanalyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der ASPIRE-Studie

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss sowie zur Einnahme der Studien- und Begleitmedikation in der ASPIRE-Studie

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der ASPIRE-Studie zu Baseline

Tabelle 14: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der ASPIRE-Studie

Tabelle 15: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (nach Einschätzung des IRC) in der ASPIRE-Studie

Tabelle 16: Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ASPIRE-Studie

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der Behandlungsphase in der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie

Tabelle 19: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades 3 oder höher mit einer Inzidenz von mindestens 2 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie

Tabelle 20: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie

Tabelle 21: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten in der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der ASPIRE-Studie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason gemäß Fachinformation Carfilzomib

Abbildung 2: Flussdiagramm zur ASPIRE-Studie

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtmortalität in der ASPIRE-Studie

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des IRC) in der ASPIRE-Studie

Abkürzungsverzeichnis

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CRd	Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason
sCR	Ansprechen, welches über das vollständige Ansprechen hinausgeht (stringent complete response)
DMC	Data Monitoring Committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EMBT	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire C 30
EORTC QLQ-MY20	EORTC Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IMiD	immunmodulierende Substanzen
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Gemischte Modelle für wiederholte Messungen (mixed model for repeated measures)
MW	Mittelwert
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria for Adverse Events
NYHA	New York Heart Association
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
p.o.	per os

pU	pharmazeutischer Unternehmer
Rd	Lenalidomid, Dexamethason
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)

Hintergrund

Carfilzomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Carfilzomib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Carfilzomib in seiner Sitzung am 8. März 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Dezember 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Multiples Myelom

Das Multiple Myelom ist durch die maligne Neubildung von Plasmazellen charakterisiert, die sich im Knochenmark anreichern und infolgedessen zu Knochenabbau und Knochenmarksversagen führen [20]. Es macht etwa 10 bis 15 Prozent aller hämatologischen Neoplasien aus, mit ca. 4 bis 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr in Deutschland [26]. Das mediane Erkrankungsalter betrug 2012 in Deutschland 72–74 Jahre [26]. Die Symptome sind unspezifisch, häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Infektneigung, Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Bei einer Mortalität von 2 bis 3/100 000 Personen liegt das 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 40 Prozent [26].

Klinischen Leitlinien zufolge [20] sollte die Behandlung einer aktiven (symptomatischen) Erkrankung erfolgen, wenn mindestens eines der sogenannten CRAB-Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsfolgen erfüllt ist: C – erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R – Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A – Blutarmut (anemia), B – Knochenbeteiligung (bone lesions). Durch die Behandlung kann eine Remission von unterschiedlich langer Dauer erreicht werden. Wird die Erkrankung erneut aktiv (Rezidiv), sollte wieder behandelt werden. Kann keine Remission erreicht werden, wird die Erkrankung als refraktär bezeichnet. In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens, stehen in Deutschland Proteasominhibitoren (Bortezomib), immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid), Kortikosteroide, Alkylanzien, Histon-Deacetylase-Hemmer (Panobinostat), Hochdosischemotherapeutika und die autologe oder allogene Stammzelltransplantation für eine patientenindividuelle Therapieplanung zur Verfügung.

Carfilzomib

Carfilzomib ist ein Proteasominhibitor, der selektiv und irreversibel an das N-terminale aktive Zentrum des 20S-Proteasoms bindet. Der Wirkstoff zeigt wenig oder keine Aktivität gegenüber anderen Proteaseklassen. Die Hemmung des 20S-Proteasoms, das proteolytische Partikel des 26S-Proteasoms, führt zu einer Reduktion des Proteinabbaus in Zellen und ist eines der Zielstrukturen bei der Entwicklung therapeutischer Wirkstoffe gegen das Multiple Myelom. Es wird vermutet, dass Carfilzomib über diesen Mechanismus eine antiproliferative und proapoptische Wirkung bei Zellen des Multiplen Myeloms entwickelt.

Carfilzomib (Kyprolis®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit Multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Die Zulassung durch die Europäische Kommission wurde am 19. November 2015 erteilt. Seit dem 15. Dezember 2015 ist der Wirkstoff auf dem deutschen Markt verfügbar.

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Carfilzomib (Kyprolis®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [2].

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie:

- ASPIRE: „A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma“. Die pivotaler ASPIRE-Studie (PX-171-009) ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom untersucht.

Supportive Studie(n):

- Es lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Studien vor, die supportiv zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden konnten.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Carfilzomib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Carfilzomib (Kyprolis®)
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [13]
- Aktueller Studienbericht (Report Date 14.10.2014) [22], aktuelles Studienprotokoll (Version 19.12.2011) [21] und statistischer Analyseplan (Version 4 vom 25.02.2014) [4] der ASPIRE-Studie (RX-171-009)

- Publikation zur ASPIRE-Studie [29]

Weitere eingereichte, nicht zur Nutzenbewertung von Carfilzomib verwendete Dokumente:

- Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienreport der ENDEAVOR-Studie (2011-003; NCT01568866): Eine randomisierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich von Carfilzomib und Dexamethason vs. Bortezomib und Dexamethason bei Personen mit rezidiviertem Multiplen Myelom.
- Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienreport der FOCUS-Studie (PX-171-011; NCT01302392): Eine multizentrische, randomisierte, offene Studie der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib als Monotherapie im Vergleich zu best supportive care untersucht.
- Studienprotokoll und statistischer Analyseplan der CLARION-Studie (2012-005; NCT01818752): Eine randomisierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich von Carfilzomib, Melphalan und Prednisolon vs. Bortezomib, Melphalan und Prednisolon bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine Stammzelltherapie nicht geeignet sind.
- Studienprotokoll der ARROW-Studie (CFZ014; NCT02412878): Eine randomisierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich der einmaligen vs. zweimaligen wöchentlichen Gabe von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom.

In den o. g. Studien wurde Carfilzomib nicht zulassungskonform verabreicht, weshalb diese nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Carfilzomib basieren auf der Zulassungsstudie ASPIRE. Die Studie und vorgenommene Interventionen werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der ASPIRE-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen. Die Studienpopulation schloss Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom ein, die mindestens eine aber nicht mehr als drei Vortherapien erhalten haben und keinen Progress unter bestimmten Therapien zeigten.</p> <p>Patienten wurden stratifiziert nach β2-Mikroglobulinspiegel ($< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja) randomisiert und 1:1 dem Verumarm (CRd: Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason) oder dem Kontrallarm (Rd: Lenalidomid, Dexamethason) zugeteilt. Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 28-d-Zyklen bis Krankheitsprogress oder bis unzumutbaren Toxizitäten. Dabei wurden im Verumarm 18 Zyklen mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason und ab dem 19. Zyklus nur noch Lenalidomid und Dexamethason verabreicht. Die Nachbeobachtung erfolgte in der Regel an Tag 1 der jeweiligen Behandlungszyklen. Bei Abbruch der Behandlung wurden die Teilnehmer weitere 30 Tage oder bis zum Beginn einer weiteren Therapie nachbeobachtet, je nachdem was früher eintrat. Danach traten die Teilnehmer in die Phase der Nachbeobachtung ein, bis sie ihr Einverständnis zurückziehen, Lost to Follow-up sind, versterben oder der pU die Studie beendet.</p> <p>Der primäre Endpunkt war „progressionsfreies Überleben“ (PFS). Weitere Endpunkte waren „Gesamtüberleben“, „Ansprechen“ und „Lebensqualität“.</p> <p>Die Studie ist weiterhin aktiv und die Teilnehmer werden bzgl. Mortalität und Sicherheitsendpunkten weiterbeobachtet.</p>
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisches Multiples Myelom • 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 Vorbehandlungen des Multiplen Myeloms • Dokumentiertes Rezidiv oder Krankheitsprogression während oder nach einer Vorbehandlung (Einschluss von Patienten mit Refraktärität auf die letzte Therapielinie erlaubt) • Ansprechen auf ≥ 1 Vorbehandlung erreicht, definiert als ≥ 25 % Rückgang des M-Proteins (oder des Gesamt-Proteins, falls Elektrophorese nicht routinemäßig verfügbar) • Alter ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung ≥ 3 Monate • ECOG-Performance-Status 0–2 • Innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung:

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquate Leberfunktion mit Serum Alanin-Aminotransferase ≤ dem 3,5-fachen des oberen Normwerts und direktes Bilirubin im Serum ≤ 2 mg/dl ○ Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten ≥ 1,0x10⁹/l ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozyten-Anzahl ≥ 50 x 10⁹/l (≥ 30 x 10⁹/l, falls Plasmazellen im Knochenmark > 50 %) ○ Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></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 und Dexamethason • Jegliche Krankheitsprogression während der Gabe von Lenalidomid und Dexamethason, falls dies die jüngste Vorbehandlung war • Abbruch von Lenalidomid und 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 Prüfartneimitteln 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 • Akute aktive, eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Antiviralia oder Antimykotika erfordernde Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Bekannte HIV-Infektion • Aktive Infektion mit Hepatitis B oder C • 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 Erregungsleitungs systems des Herzens Grad 3 im EKG (außer Patienten mit Herzschrittmacher) • Andere maligne Erkrankung, inklusive myelodysplastisches Syndrom innerhalb der vergangenen 3 Jahre, außer <ul style="list-style-type: none"> ○ adäquat behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelzell-Karzinom der Haut oder Schilddrüsenkrebs ○ in situ Zervix- oder Mammakarzinome ○ 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 • Kontraindikation gegenüber jeglicher erforderlichen gleichzeitigen Gabe von

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Arzneimitteln oder unterstützenden Behandlung, inkl. Überempfindlichkeit gegenüber allen Antikoagulantien-Optionen, Antiviralia oder Unverträglichkeit gegenüber Hydrierung aufgrund bestehender eingeschränkter Lungen- oder Herzfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestehende Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung 				
Studienmedikation und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="416 573 1098 678"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 573 756 640">Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (CRd)</th> <th data-bbox="764 573 1098 640">Lenalidomid + Dexamethason (Rd)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 640 756 678">N=396</td> <td data-bbox="764 640 1098 678">N=396</td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt wurden 956 Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 792 Patienten randomisiert. Im Verumarm erhielten vier und im Kontrollarm sieben der randomisierten Patienten keine Studienmedikation (siehe Abbildung 2).</p>	Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (CRd)	Lenalidomid + Dexamethason (Rd)	N=396	N=396
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason (CRd)	Lenalidomid + Dexamethason (Rd)				
N=396	N=396				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rekrutierungsphase: 14.07.2010 bis März 2012¹⁾ Nachbeobachtung: 16.06.2014 (ereignisgesteuerte prä-spezifizierte zweite Interimsanalyse) Gesamtstudiendauer avisiert auf 3 Jahre (ereignisabhängig) Interimsanalyse: 1. Interimsanalyse Dezember 2011 zur Evaluation der Größe der Studienpopulation; 2. Interimsanalyse bei Erreichen von 80 % der geplanten PFS-Ereignisse (Datenschnitt: 16.06.2014) Die ASPIRE-Studie ist noch nicht abgeschlossen. <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 129 klinischen Zentren in 20 Ländern durchgeführt: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben (sekundärer Hauptendpunkt) Ansprechen Dauer des Ansprechens Rate der Krankheitskontrolle Dauer der Krankheitskontrolle Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Subskala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20) Sicherheit <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur Progression Lebensqualität (verbleibende Subskalen des EORTC QLQ-C30) Remission mit klinischer Relevanz Zeit bis zur nächsten Behandlung <p><u>Post-hoc-Analysen für das Dossier (nicht im Studienbericht):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tiefe der Remission als Komponente des Ansprechens Responderanalysen zu EORTC QLQ-C30 Relative Risiken zu ausgewählten sicherheitsrelevanten Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> o Patienten mit mind. einem UE o UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 o SUE 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte ○ Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben ○ Preferred Terms des NIC-CTCAE-Grades ≥ 3
Subgruppenanalysen²⁾	<p>Für PFS, OS und ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographische Faktoren zur Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (in Jahren; 18–64 vs. 65–74 vs. ≥ 75) ○ Geschlecht (männlich vs. weiblich) ○ Ethnie genetisch (weiß, farbig, andere) ○ Ethnie (lateinamerikanisch, nicht-lateinamerikanisch) ○ Region (West-Europa, Nordamerika, Andere) ○ Körperoberfläche ($\leq 2,2 \text{ m}^2$, $> 2,2 \text{ m}^2$) • Organfunktionen und Komorbiditäten zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ ECOG-Performance-Status (0, 1, 2) ○ Hämoglobin ($< 105 \text{ g/l}$, $\geq 105 \text{ g/l}$) ○ Neutrophile Granulozyten-Anzahl (absolut) ($< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) ○ Thrombozyten-Anzahl ($< 150 \times 10^9/\text{l}$, $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$) ○ Calcium (korrigiert) ($\leq 11,5 \text{ mg/dl}$, $> 11,5 \text{ mg/dl}$) ○ Kreatinin-Clearance (30 bis $< 50 \text{ ml/min}$, 50 bis $< 80 \text{ ml/min}$, $\geq 80 \text{ ml/min}$) ○ Neuropathie (nein, ja (Grad 1, Grad 2)) • Krankheitsmerkmale zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ ISS-Status bei Erstdiagnose (I,II,III, unbekannt) ○ Grad der Plasmazellbeteiligung ($< 50 \%$, $\geq 50 \%$, nicht analysiert) ○ $\beta 2$-Mikroglobulinspiegel ($< 2,5 \text{ mg/l}$, $\geq 2,5 \text{ mg/l}$) • Risikogruppe durch genetische Mutationen bestimmt mittels FISH (hoch, Standard, unbekannt) • MM-Therapien <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl systemischer Vortherapien (1, 2, ≥ 3) ○ Transplantation-Vortherapie (nein, ja) ○ Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) ○ Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja) ○ refraktär gegenüber Bortezomib (nein, ja) ○ refraktär gegenüber IMiD (Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid; nein, ja) ○ refraktär gegenüber Bortezomib und IMiD (Lenalidomid, Pomalidomid oder Thalidomid; nein, ja)

¹⁾ Angabe basiert auf Herstellerdossier Modul 4 bzw. Publikation [29].

²⁾ Angaben zu Subgruppenanalysen divergieren zwischen SAP (Version 25.02.2014) [4] und Studienprotokoll (Version 19.12.2011) [21]; hier aufgeführt sind die geplanten Subgruppenanalysen laut SAP.

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien der ASPIRE-Studie ist ersichtlich, dass ausschließlich therapierefraktäre Patienten, d. h. jene, die nicht auf vorangegangene Therapien ansprachen, nicht eingeschlossen wurden. Ebenso wurden Personen, die einen Progress unter einer Bortezomib-Therapie zeigten oder progredient unter einer Lenalidomid-Therapie waren, wenn diese die letzte vorangegangene Therapie war, nicht berücksichtigt. Somit entspricht die Studienpopulation nicht der Zulassungspopulation, die alle Personen mit mindestens einer Vortherapie (unabhängig vom Ansprechen oder Wirkstoff) einschließt [2].

Im Verlauf der Studie wurde das Studienprotokoll vier Mal geändert und ein länderspezifisches (Bulgarien) Addendum ergänzt. Die ersten beiden Amendments und das länderspezifische

Addendum wurden vor dem Einschluss des ersten Patienten in die Studie verfasst. Die zwei letzten Amendments, vom 04. März 2011 und 19. Dezember 2011, wurden nach Beginn der Rekrutierungsphase formuliert. Diese enthalten für die Nutzenbewertung relevante Modifikationen des Studienprotokolls.

Amendment 3 (04. März 2011):

- Beruht die Diagnose des PFS auf Hyperkalzämie bedingt durch Störung der Plasmazellproliferation, dann sollte ein Grenzwert von 11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) überschritten sein. Außerdem muss eine Kontrollmessung durchgeführt werden.
- Ursprünglich war eine unidimensionale Messung des Durchmessers der Plasmozytome vorgesehen, welche durch bidirektionale Messungen ersetzt wurden. Das Produkt zweier Durchmesserangaben eines Plasmozytoms wurde zur Größenbestimmung herangezogen. Durchmesserangaben mussten mindestens eine Länge von 1 cm aufweisen und das Produkt beider Durchmesserangaben musste eine Mindestfläche von 1 cm² ergeben. Plasmozytome mit geringerer Fläche, wurden als nicht messbar eingestuft.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienmedikation in der ASPIRE-Studie

Intervention	Kontrolle
CRd: Carfilzomib (C) + Lenalidomid (R) + Dexamethason (d)	Rd: Lenalidomid (R) + Dexamethason (d)
<p>Dosis:</p> <p><u>Zyklus 1-12 (Zykluslänge: 28 d):</u> 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 + Len (p. o.): 25 mg an Tag 1-21 + Dex (p. o. oder i. v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22</p> <p><u>Zyklus 13 - 18 (Zykluslänge: 28 d):</u> Carfilzomib (i. v.): 27 mg/m² an Tag 1,2,15,16 + Len (p. o.): 25 mg an Tag 1-21 + Dex (p. o. oder i. v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22</p> <p><u>ab Zyklus 19 (Zykluslänge: 28 d):</u> Len (p. o.): 25 mg an Tag 1-21 + Dex (p. o. oder i. v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22</p> <p>(vgl. auch Abbildung 1)</p>	<p>Dosis:</p> <p><u>Alle Zyklen (Zykluslänge: 28 d):</u> Len (p. o.): 25 mg an Tag 1-21 + Dex (p. o. oder i. v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22</p> <p>Die Dosierung von Lenalidomid entsprach der Zulassung für Multiples Myelom mit mindestens einer Vorbehandlung [6].</p> <p>Die Dosierung von Dexamethason erfolgte nicht zulassungskonform für Multiples Myelom mit mindestens einer Vorbehandlung¹⁾. Die Dosierung entsprach der Behandlung eines neu diagnostiziertem Multiples Myelom [6].</p>

Intervention	Kontrolle										
	Zyklus 1										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tage 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-
	Zyklus 2-12										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tage 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexamethason	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-
	Ab Zyklus 13										
	Woche 1			Woche 2			Woche 3			Woche 4	
	Tag 1	Tag 2	Tage 3-7	Tag 8	Tag 9	Tage 10-14	Tag 15	Tag 16	Tage 17-21	Tag 22	Tage 23-28
Kyprolis (mg/m ²):	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexamethason	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
Lenalidomid	25 mg täglich									-	-

Abbildung 1: Behandlungsschema mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason gemäß Fachinformation Carfilzomib [2]

Darreichung und Darreichungsform Carfilzomib:

Carfilzomib lag als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung vor und wurde mit Wasser zur Injektion mit einer Konzentration von 2,0 mg/ml aufbereitet. Mindestens 48 Stunden vor Tag 1 des Zyklus 1 wurde mit der Hydratation begonnen (30 ml/kg/d), die bis zum Therapiebeginn fortgesetzt wurde. Zusätzlich wurde eine intravenöse Hydratation (250-500 ml Kochsalzlösung) unmittelbar vor Verabreichung von Carfilzomib im Zyklus 1 durchgeführt und nach Ermessen des Untersuchers im Zyklus 2 fortgesetzt.

Die Menge der verabreichten Carfilzomib-Dosis wurde anhand der Körperoberfläche zur Baselineuntersuchung berechnet. Personen mit einer Körperoberfläche > 2,2 m² erhielten eine Dosis basierend auf 2,2 m² Körperoberfläche. Die Dosis wurde für Gewichtsveränderungen ≤ 20% angepasst. Carfilzomib wurde i. v. als Infusion über ca. 10 min appliziert und der Patient blieb mind. für eine Stunde nach Gabe im Studienzentrum unter Beobachtung. Während der Beobachtung wurde erneut eine Hydrierung (i. v. mit 250 bis 500 ml Kochsalzlösung) durchgeführt. Carfilzomib sollte innerhalb von 2 Tagen des vorgesehen Applikationstages verabreicht werden. Abweichungen wurden mit dem klinischen Monitor diskutiert.

Darreichung und Darreichungsform Dexamethason:

Dexamethason kann käuflich erworben werden und ist sowohl in Tablettenform zur oralen Einnahme als auch als sterile Lösung zur parenteralen Verabreichung verfügbar. Dexamethason konnte entweder oral oder intravenös appliziert werden. An Tagen ohne Studienvsiste konnte Dexamethason, wenn oral verabreicht, selbst zu Hause eingenommen werden. Vergessene Dosen an Dexamethason sollten nicht zu einem späteren Zeitpunkt zusätzlich eingenommen werden.

Darreichung und Darreichungsform Lenalidomid:

Lenalidomid (REVLIMID®) kann käuflich erworben werden und liegt als Kapseln zur oralen Einnahme in Dosierungen zu 5 mg, 10 mg, 15 mg oder 25 mg vor. Das Präparat wurde oral selbstständig von Patienten, an jedem Tag ca. zur gleichen Tageszeit mit Wasser, präprandial oder postprandial, eingenommen. Vergessene Dosen an Lenalidomid sollten nicht zu einem späteren Zeitpunkt zusätzlich eingenommen werden.

Die Patienten führten zu Hause Tagebuch über die Lenalidomid- und Dexamethason-Einnahme.

Intervention	Kontrolle
<p><u>Dosisanpassungen:</u> Folgende Dosisanpassungen wurden präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib: Bei der Startdosis 20 mg/m² wurde im ersten Schritt die Dosis auf 15 mg/m² und im zweiten Schritt auf 11 mg/m² reduziert. Bei der Startdosis von 27 mg/m² wurde im ersten Schritt die Dosis auf 20 mg/m², im zweiten Schritt auf 15 mg/m² und im dritten Schritt auf 11 mg/m² gesenkt. • Lenalidomid: Die Initialdosis von 25 mg konnte in drei Schritten auf 15 mg, 10 mg und 5 mg respektive gesenkt werden. • Dexamethason: Die Initialdosis von 40 mg konnte auf 20 mg und in einem weiteren Schritt auf 12 mg reduziert werden. Im Falle weiterer dexamethasonbedingter Toxizitäten sollte die Einnahme von Dexamethason beendet werden. <p>Erfolgte eine Dosisanpassung von Lenalidomid oder Carfilzomib im vorangegangenen Behandlungszyklus, so wurde diese Dosis am Tag 1 des neuen Zyklus beibehalten. Wurde die reduzierte Dosis während des gesamten Zyklus gut toleriert, so konnte, nach Ermessen des Untersuchers, eine Reeskalation zur Dosis vor Dosisreduktion zu Beginn des darauffolgenden Zyklus erwogen werden.</p> <p>Im Falle einer Thrombozytopenie (< 30 x 10⁹/l) oder Neutropenie (< 0,75 x 10⁹/l) sowie Nierenfunktionsstörungen (NCI-CTC Grad 2-4) oder jeglicher anderer wirkstoffinduzierter Toxizitäten ≥ Grad 3 wurden spezielle individuelle Dosisreduktionen für Lenalidomid und Carfilzomib vorgenommen.</p> <p>Die Einnahme von Carfilzomib und Lenalidomid wurde nach Ermessen des Untersuchers im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen einnahmebedingten Toxizität abgebrochen. Ausnahmen zu präspezifizierten Dosisanpassungen waren mit schriftlicher Erlaubnis des Monitors erlaubt. Eine Dosisreduktion von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason war bei Vorliegen folgender Ereignisse nicht erforderlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö mit Schweregrad 3 (außer Symptome hielten trotz Behandlung mit Antiemetikum und Antidiarrhoikum länger als 3 Tage an) • Hyperglykämie dritten Grades bedingt durch Dexamethason • Fatigue dritten Grades (außer länger als 14 Tage) • Alopezie <p>Patienten wurden als aktiv behandelt klassifiziert, solange diese mindestens eine der Substanzen aus dem jeweiligen Behandlungsarm erhielten.</p>	
<p><u>Vorbehandlung</u> Spätestens 24 Stunden vor Tag 1 des ersten Behandlungszyklus wurden alle Patienten folgendermaßen vorbehandelt:</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><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • anderes Krebsmedikament oder Bestrahlung • Corticosteroide gegen nicht maligne Erkrankungen (z. B. Astma, entzündliche Darmerkrankung), die einer Dexamethason-Gabe von > 4,0 mg/d oder Prednisolon-Gabe > 20 mg/d entsprechen • Andere in der Entwicklung befindliche Wirkstoffe <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol gemäß Packungsbeilage oder andere uratsenkende Wirkstoffe für Patienten mit einem erhöhten Risiko am Tumor-Lysis-Syndrom zu erkranken • Mycostatin oder Fluconazol zur Vorbeugung von Soormykose (nach Ermessen des Untersuchers) • Antiemetikum und Antidiarrhoikum nach Bedarf • Myeloide Wachstumsfaktoren gegen Neutropenie (nach Bedarf und nicht präventiv) 	

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Carfilzomib (Kyprolis®)

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> Erythrozytentransfusionen, Erythropoese-stimulierende Substanzen oder Thrombozytentransfusion wenn klinisch indiziert Palliative Bestrahlung zum Schmerzmanagement mit Erlaubnis des Monitors Bisphosphonate 	

¹⁾ Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus [6].

Abkürzungen: ASS: Acetylsalicylsäure; qd: täglich

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestufte Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 3: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•
Progressionsfreies Überleben	Morbidität	•	○ ¹⁾
Ansprechen Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) Tiefe der Remission (≥ CR, ≥ VGPR) Dauer der Remission		•	-
Zeit bis Beginn der nachfolgenden Therapie		•	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-MY20		x	•
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•

• vom pU patientenrelevant eingestuft bzw. patientenrelevant und in der Nutzenbewertung berücksichtigt
 ○ nicht patientenrelevant, aber da primärer Endpunkt der Studie, ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt
 - nicht patientenrelevant und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt;
 x vom pU als nicht patientenrelevant eingestuft

¹⁾ Primärer Endpunkt der pivotalen ASPIRE-Studie, wegen unklarer Patientenrelevanz und Validität für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, Ergebnisse im Abschnitt 2.6.3 dargestellt.

Abkürzungen: CR: complete response; sCR: stringent complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response

Der Einschätzung des pU, dass „Gesamtansprechrates“, „Tiefe der Remission“, „Dauer der Remission“ und „Zeit bis Beginn der nachfolgenden Therapie“ patientenrelevante Endpunkte sind, konnte nicht gefolgt werden.

Ansprechen, d. h. „Gesamtansprechrates“, „Tiefe der Remission“ und „Dauer der Remission“, wurde gemäß der IMWG-Kriterien [11,24] operationalisiert. Diese Kriterien umfassen entweder Laborparameter oder bildgebende Verfahren (siehe PFS: Tabelle 7), die keine validen Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, wie Schmerz oder Fatigue darstellen. Darüber hinaus kann die Operationalisierung nicht eindeutig nachvollzogen werden, da Kriterien für das Vorliegen einer klinischen Indikation zur Messung/Bestimmung von Knochenläsionen, Weichteilplasmozytomen und Plasmazellen im Knochenmark nicht näher ausgeführt wurden. Zudem bleibt offen, welche Methode zur Messung der Weichteilplasmozytome herangezogen wurde.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie“, definiert als die Dauer zwischen Randomisierung und Aufnahme einer Folgetherapie, kann nicht abschließend bewertet werden. Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da sowohl die Gründe für die Therapiebedürftigkeit als auch der Zeitpunkt für den Beginn einer neuen Therapie nicht definiert wurden.

Im Gegensatz dazu wurden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-MY20, in die Nutzenbewertung einbezogen, obwohl diese Ergebnisse vom pU als nicht patientenrelevant eingestuft wurden (weitere Ausführungen siehe Tabelle 8).

2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Die nach Ein- und Ausschlusskriterien geeigneten Patienten wurden 1:1 dem Verum- oder dem Kontrollarm der ASPIRE-Studie randomisiert zugeordnet. Bei der Randomisierung wurden folgende Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt:

- β 2-Mikroglobulinlevel (< 2,5 vs. \geq 2,5 mg/l)
- Vorherige Bortezomib-Therapie (ja vs. nein)
- Vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein).

Die Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte verdeckt, allerdings waren weder die Studienärzte noch die -teilnehmer gegenüber der Studienmedikation verblindet.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial der ASPIRE-Studie auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ASPIRE	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Hoch

¹⁾ Widersprüchliche Angaben zum Endpunkt EORTC QLQ-MY20: laut Studienprotokoll [21] = sekundärer Endpunkt; laut Studienbericht [22] und Herstellerdossier Modul 4 = explorativer Endpunkt. Keine Ergebnisdarstellung in Herstellerdossier Modul 4. Laut SAP [4] sollten für Veränderungen der Lebensqualität neben den Mittelwerten auch Standardabweichung, Median, 25./75. Perzentile, Minimum und Maximum und graphisch die kumulative Verteilungen dargestellt werden. Diese Angaben sind im Studienbericht [22] nicht vorhanden.

²⁾ Es traten Diskrepanzen zwischen dem Flussdiagramm (siehe Abbildung 2) und Tabelle 12 und Angaben zur Zensurierung beim primären Endpunkt (siehe Tabelle 15) bzgl. der Anzahl der Personen auf, die im Laufe der Studie einen Krankheitsprogress erlitten oder Lost to Follow-up waren.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in der Gesamtschau aufgrund des offenen Studiendesigns, der selektiven Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Diskrepanzen im Patientenfluss als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der ASPIRE-Studie

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch ¹⁾
Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20	Nein	Ja	Ja ²⁾	Nein	Hoch ³⁾
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch ⁴⁾

- ¹⁾ Verblindung weder gegenüber Patient noch behandelndem Studienpersonal gegeben. Messungen zur Bestimmung der Plasmazytome, Knochenläsionen und Plasmazellen erfolgte nach klinischer Indikation, die durch das Wissen um Zuteilung zur Studienmedikation beeinflusst werden könnte.
- ²⁾ Widersprüchliche Angaben zum Endpunkt EORTC QLQ-MY20: laut Studienprotokoll [21] = sekundärer Endpunkt; laut Studienbericht [22] und Herstellerdossier Modul 4 = explorativer Endpunkt. Keine Ergebnisdarstellung in Herstellerdossier Modul 4 sowie vorab geplante Lage- und Streuungsmaße und graphische Darstellungen im Studienbericht [22] nicht dargestellt. Diese Angaben sind im Studienbericht [22] nicht vorhanden.
- ³⁾ Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der Hinweise auf die selektive Berichterstattung als „hoch“ eingestuft.
- ⁴⁾ Das Verzerrungspotenzial wird für sicherheitsrelevante Endpunkte, die vom Patienten selbst eingeschätzt und angegeben wurden, als „hoch“ eingeschätzt. Für objektiv gemessene Laborparameter wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ angesehen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat

Beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ spielt die Verblindung eine untergeordnete Rolle, solange die Nachbeobachtung für beide Studienarme gleichermaßen operationalisiert und durchgeführt wurde. Da keine Hinweise auf ein unterschiedliches Vorgehen der Ereigniserhebung in Abhängigkeit von der Studienmedikation vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität als „niedrig“ eingestuft. Im Gegensatz dazu wird ein offenes Studiendesign für die Endpunkte PFS und Lebensqualität kritisch gesehen: wie in Tabelle 7 beschrieben, sind die Kriterien für das Vorliegen einer klinischen Indikation zur Durchführung einer bildgebenden Diagnostik des PFS unklar. Zudem ist der Einfluss durch das Wissen des Untersuchers um die Zuteilung der Patienten auf die Diagnostik des PFS unklar, weshalb das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen wird.

Bezüglich der Lebensqualität besteht die Möglichkeit einer Verzerrung auf Betroffenen-Ebene, da die Lebensqualität durch das Wissen um die Therapie bewusst oder unbewusst verzerrt wahrgenommen und angegeben werden könnte. Darüber hinaus hat der pU im Dossier keine Angaben zum krankheitsspezifischen Instrument EORTC QLQ-MY20 gemacht, obwohl der Einsatz und die Auswertung im Studienprotokoll geplant wurden. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung des EORTC QLQ-MY20 sind unbekannt. Außerdem waren statistische Lage- und Streuungsmaße zur Veränderung der Lebensqualität sowie graphische Auswertungen, die laut statistischem Analyseplan [4] für EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 durchgeführt werden sollten, im Studienbericht nicht vorhanden. Aus diesen Gründen wird bei den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. Studienteilnehmer wurden nach Absetzen jeglicher Studienmedikation im darauffolgenden Jahr alle 3 Monate auf Vitalstatus nachbeobachtet. Ab dem zweiten Jahr nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte die Nachbeobachtung alle 6 Monate. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben oder Lost to Follow-up waren, wurden zensiert. Das Zensierungsdatum war dabei entweder das Datum des Datenschnitts oder des letzten Kontakts – abhängig davon welches Ereignis zuerst eintraf.</p>
Bewertung	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bestimmung des Zusatznutzens von Carfilzomib eingeschlossen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien [11,24]. Für eine Krankheitsprogression muss mindestens 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 Weichteilplasmozytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Kalziumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann <p>Im Falle eines Verdachts auf Progression durch erhöhte M-Proteine im Serum oder Urin sollten zwei Folgemessungen im Zentrallabor durchgeführt werden. Wird eine Krankheitsprogression aufgrund der Entwicklung neuer oder der Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome vermutet, so sollten Röntgenuntersuchungen und/oder ein CT oder ein MRT der Knochen erfolgen und mit Untersuchungsergebnissen zu Baseline abgeglichen werden. Zudem mussten Proteinmessungen im Serum und Urin erfolgen. Wird ein Progress aufgrund einer Hyperkalzämie durch Störung der Plasmazellproliferation vermutet, so musste der Kalziumspiegel höher als $11,5$ mg/dl ($2,65$ mmol/l) liegen, was durch eine Zweitmessung bestätigt werden musste.</p>

Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
	<p>Die Entscheidung, ob ein Krankheitsprogress vorliegt, wird durch das lokale Studienpersonal getroffen. Allerdings wurde jedes Ereignis eines PFS durch ein IRC (Independent Review Committee) evaluiert, welches bzgl. der Therapie verblindet war.</p> <p>Messmethoden: Messungen zur Bestimmung des Krankheitsstatus wurden im Zentrallabor durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Proteine: Elektrophorese im Serum und 24-h-Urin • Plasmazellen: Bestimmung der Anzahl der Plasmazellen in Knochenmarksprobe mittels FISH • Kalzium: biochemische Messung im Serum • Knochenläsionen: Röntgenaufnahme des Schädels, anteroposteriore und laterale Ansichten des Beckens, der Rippen, der Femora und Humeri • Weichteilplasmozytome: zu Beginn der Studie unidirektionale Messung und ab dem 04.03.2011 bidirektionale Messung <p>Zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M-Proteinbestimmung: Screening; Tag 1 aller durchlaufenen Zyklen; ca. 30 Tage nach Beendigung der Therapie bzw. bei Beginn einer neuen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat; alle 3 Monate im ersten Jahr bzw. alle 6 Monate ab dem zweiten Jahr nach Behandlungsende • Plasmazellbestimmung: Baseline, zur Bestätigung des Ansprechens • Kalziummessung: Screening; Tag 1 aller durchlaufenen Zyklen; ca. 30 Tage nach Beendigung der Therapie bzw. bei Beginn einer neuen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat • Röntgenuntersuchung zur Bestimmung von Knochenläsionen: bei Verschlimmerung klinischer Symptome, die auf einen Progress hinwiesen bzw. wenn klinisch indiziert • Messung der Weichteilplasmozytome: zur Bestätigung eines Minimalansprechens (minimal response) entsprechend der EMBT-Kriterien [5] oder eines Krankheitsprogresses oder wenn klinisch indiziert
Bewertung	<p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Mortalität und verschiedenen Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt.</p> <p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt offen welche Kriterien herangezogen wurden, damit eine klinische Indikation vorlag, die zur Bestimmung von Knochenläsionen mittels Röntgen, zur Vermessung der Weichteilplasmozytome oder zur Bestimmung der Plasmazellen im Knochenmark führte. Es ist nicht klar, wer die Einschätzung zur klinischen Indikation traf. Weiterhin ist unklar, welche Messmethode zur Bestimmung der Weichteilplasmozytome angewendet wurde (z. B. CT oder MRT).</p> <p><u>Validität:</u> Die Endpunkte der Komponente Morbidität (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome) sind entweder biochemisch bestimmte Laborparameter oder über bildgebende Methoden gemessen worden. Der pU führt im Dossier aus, dass diese Endpunkte mit erhöhter Mortalität assoziiert seien und die Lebensqualität der Patienten vermindere. Hyperkalzämie sei im Speziellen mit Fatigue, Koma und Niereninsuffizienz assoziiert während Knochenläsionen und Weichteilplasmozytome mit klinischen Symptomen wie Schmerzen und Frakturen einhergehen könnten. Weiterhin führt der pU aus, dass eine Erhöhung der Plasmazellen im Knochenmark zu Symptomen wie Fatigue, Atemnot oder Herzrasen führen könne und dass eine Erhöhung des M-Protein-Spiegels mit Niereninsuffizienz und -versagen assoziiert sei.</p>

Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
	<p>Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden, da keine vom pU angegebene Quelle [9,14,18,19,25,30] eine kausale Verbindung der hier erhobenen Endpunkte mit einem klinischen oder patientenrelevanten Symptom belegen kann. Außerdem gilt keiner der hier erhobenen Endpunkte als etablierter Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte beim Multiplen Myelom.</p> <p>Zudem ist unklar, inwiefern eine Vergleichbarkeit zwischen der uni- und späteren bidirektionalen Messung der Plasmozytome gegeben ist. Die unterschiedlichen Messzeitpunkte der PFS-Kriterien werden ebenfalls kritisch gesehen.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Die Komponente Mortalität des kombinierten Endpunkts PFS ist patientenrelevant (siehe Tabelle 6).</p> <p>Die Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Bestimmung eines Krankheitsprogress (M-Protein, Plasmazellanzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome), entsprechend o.g. Operationalisierung, werden nicht als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Da PFS der primäre Endpunkt der ASPIRE-Studie ist, werden Ergebnisse dazu im Abschnitt 2.6.3 ergänzend dargestellt, aber nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Abkürzungen: CT: Computertomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; EBMT: European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Methode: papierbasierte Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der QLQ-C30 (Quality of Life-Core 30-Item) Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in 5 Funktionsskalen (Physis, Rolle, Emotion, Kognition, soziales Leben), 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und eine globale Skala zu Gesundheitszustand/Lebensqualität auf. Darüber hinaus können einzelne Items zu Symptomen (bspw. Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen) oder finanziellen Schwierigkeiten separat betrachtet werden. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkteskalen beantwortet. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik. • Der QLQ-MY20, ebenfalls entwickelt von der EORTC, ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Multiplen Myelom und wird gemeinsam mit dem QLQ-C30 angewendet. Dieser Fragebogen umfasst 20 Fragen, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden. Insgesamt umfasst der QLQ-MY20 vier Subskalen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive, die separat betrachtet werden. Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen bedeuten schlechtere Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen der Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive bedeuten bessere Funktion und Perspektive. <p>Der Bezugszeitraum ist für beide Instrumente die vergangene Woche. Der Gesamtscore wird auf eine Skala zwischen 0 und 100 Punkten transformiert.</p> <p>Zeitpunkte: Tag 1 der Zyklen 1, 3, 6 12 und 18 jeweils bevor die Studienmedikation</p>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Carfilzomib (Kyprolis®)

Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	verabreicht wurde sowie ca. 30 Tage nach Beendigung der Therapie bzw. bei Beginn einer neuen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat.
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Den Ausführungen des pU zur Validität und Reliabilität des QLQ-C30 kann gefolgt werden [3]. Alle Subskalen des QLQ-C30, bis auf Subskala „Rolle“, zeichnen sich durch eine interne Konsistenz $\geq 0,7$ aus [1,16,32], die sich zwischen Personen jüngerer und höheren Alters, mit geringer und hoher Bildung und leichtem und schweren Erkrankungsstatus kaum unterscheidet [1]. Die Konstruktvalidität des QLQ-C30 im Vergleich zum WHO performance index konnte gezeigt werden [32]. Zudem ist der QLQ-C30 veränderungssensitiv, was bei Patienten mit Multiplen Myelom, die unterschiedlich auf Therapien ansprechen, demonstriert werden konnte [16,32]. Angaben zu Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen des QLQ-C30 variieren zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung [16] bei Personen mit Multiplen Myelom und 5–10 Punkten bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom [23]. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Verbesserung des Scores „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ um 10 Punkte (Responderanalyse) eine klinisch relevante Veränderung in der jeweiligen Gruppe bedeutet. Angaben, wann Unterschiede zwischen Gruppen klinische Relevanz erreichen (minimal important difference, MID), liegen nicht vor. • QLQ-MY20: Den Ausführungen des pU zur Validität und Reliabilität des QLQ-MY20 kann gefolgt werden [3]. Die Entwicklung des krankheitsspezifischen Moduls QLQ-MY20 der EORTC ist gut dokumentiert [28]. Die Validität und Reliabilität wurde an 240 Personen mit Multiplen Myelom aus 7 Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht [7]. Dabei zeigte sich eine hohe interne Konsistenz der vier Subskalen mit einem Cronbachs alpha $> 0,70$. Mindestens drei der vier Subskalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen, Körperbild) zeigen eine gute Diskriminierung zwischen Patienten unterschiedlicher Krankheitszustände. Daneben zeigten die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Zukunftsperspektive statistisch signifikante Unterschiede in den Scores zwischen Patienten mit und ohne Frakturen. Zudem zeigte sich bei Personen, die auf die Therapie ansprechen, in den Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede zwischen Baseline und Follow-up-Scores, sodass hier veränderungssensitive Skalen vorliegen [7]. Bisher gibt es keine Untersuchungen zu MID oder Schwellenwerten für Responderanalysen. Osoba et al. [23] schlagen basierend auf empirischen Daten von Personen mit Mamma- und Bronchialkarzinom eine Responderschwelle von 5 Punkten für den QLQ-C30 vor, die in einer anderen Arbeit für den QLQ-MY20 übernommen wurde [10]. <p><u>Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: WHO: World Health Organization

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.

Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p><u>Operationalisierung:</u> Alle unerwünschten Ereignisse (UE), die zwischen Randomisierung und 30 Tage nach Abschluss/Abbruch der Studienmedikation auftraten, mussten fortlaufend auf den Case Report Forms berichtet werden (inkl. Schweregrad nach NCI-CTCAE Version 4.0, Beziehung zur Studienmedikation, Dauer, Gegenmaßnahmen, Outcome). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mussten zusätzlich auf einem SUE-Bogen dokumentiert werden. Alle UE, die in möglicher Beziehung zur Studienmedikation standen, mussten bis zum Abklingen oder zur Stabilisierung, falls eine Verbesserung nicht erwartet werden konnte, dokumentiert werden. Klagen UE ab und traten danach erneut wieder auf, so wurde das als ein neues UE gewertet. Der leitende Untersucher trug die Verantwortung, dass alle UE berichtet, untersucht und damit in Zusammenhang stehende Laborparameter eingeholt wurden. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation (siehe Abschnitt Studienpopulationen).</p>
Bewertung	<p><u>Operationalisierung:</u> Die Operationalisierung ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es fehlen allerdings Angaben, an wen sich betreffende Patienten wenden konnten und wer den Fallberichtbogen ausfüllte.</p> <p><u>Patientenrelevanz:</u> Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten kann gefolgt werden. Entsprechend § 2 Satz 3 (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Carfilzomib eingeschlossen.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die geplanten statistischen Methoden der Auswertung der ASPIRE-Studie beschrieben.

Statistische Modelle und Tests

Die ASPIRE-Studie ist eine Überlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom untersucht wird.

Genaue Testhypothesen wurden nicht formuliert. Der Beschreibung im SAP [4] ist zu entnehmen, dass es sich um eine Überlegenheitsstudie handelt. Die inferenziellen Tests des primären und der sekundären Endpunkte wurden einseitig mit einem α -Fehler von 0,025 durchgeführt. Für den primären Endpunkt (PFS) und den sekundären Hauptendpunkt (OS) wurden Interimsanalysen mit α -Adjustierung nach dem O'Brien-Fleming Ansatz für multiples Testen bei gruppensequenziellen Designs [8][17] angewendet (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Carfilzomib (Kyprolis®)

Tabelle 10: Adjustiertes Signifikanzniveau für zweite Interims- und Abschlussanalyse des Endpunkts „Progressionsfreien Überleben“ in der ASPIRE-Studie

Anteil geplanter Ereignisse (%)	PFS-Ereignisse	Studienmonat	1-seitiges Signifikanzniveau	α -Fehler	Kumulierter α -Fehler
82	431	~47	0,0127	0,0127	0,0127
100	526	NA	0,0215	0,0123	0,0250

Tabelle 11: Adjustiertes Signifikanzniveau für zweite Interims- und Abschlussanalyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der ASPIRE-Studie

Anteil geplanter Ereignisse (%)	Todesfälle	Studienmonat	1-seitiges Signifikanzniveau	α -Fehler	Kumulierter α -Fehler
60	305	~36	0,0051	0,0051	0,0051
100	510	~72	0,0232	0,0199	0,0250

Das Testen erfolgte hierarchisch. Wurde die Nullhypothese des primären Endpunkts (PFS) bei der zweiten Interimsanalyse abgelehnt, so wurden die sekundären Endpunkte sequenziell in folgender Reihenfolge getestet:

- Gesamtüberleben
- Gesamtansprechen
- Rate der Krankheitskontrolle
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Subskala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“).

Alle sekundären Endpunkte, außer OS, wurden dabei einseitig auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,025$ getestet.

Zur Auswertung der Ereignisse PFS und OS wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. PFS-Ereignisse wurden rechts zensiert, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

- Keine Untersuchung zum Erkrankungsstatus innerhalb des zulässigen Zeitfensters nach Baselineuntersuchung;
- Beginn einer Krebstherapie, die nicht dem Studienprotokoll entsprach, bevor ein PFS-Ereignis dokumentiert wurde;
- Tod oder PFS nach mehr als einem ausgelassenen Visitermin;
- Kein PFS-Ereignis vor Erreichen des Datenschnitts (gilt auch für Patienten Lost to Follow-up ohne Ereignis von PFS).

Das Datum der Visite, an dem ein Krankheitsprogress diagnostiziert wurde bzw. des Tags, an dem Patienten verstarben, ging als Ereignisdatum in die Analyse ein.

Beim OS gingen Todesfälle jeglicher Ursache ein. Dabei wurde, wie beim PFS, das Datum, an dem Patienten verstarben, in die Überlebenszeitanalyse einbezogen. Personen, die bis zum Datenschnitt überlebten oder Lost to Follow-up waren, wurden am Tag des letzten Kontakts oder zum Datenschnitt (bei Personen, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren) zensiert.

Die Zeit des Überlebens bis zum PFS-Ereignis oder bis Tod wurde graphisch mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Ein stratifizierter Log-Rank-Test (stratifiziert nach Randomisierungs-Faktoren: β 2-Mikroglobulin, Bortezomib-Therapie, Lenalidomid-Therapie) wurde zum Test auf statisch signifikant Unterschiede der Überlebenszeitkurven zwischen dem Verum- und dem Kontrollarm herangezogen. Die mediane Überlebenszeit wurde mit der reversen Kaplan-Meier-Methode nach Schemper bestimmt [27].

Das Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurde mittels Cox-Proportional Harzards Regression berechnet, wobei auch hier eine Stratifizierung nach Randomisierungsvariablen zugelassen wurde. Relevante Baseline-Charakteristika sowie Interaktionsterme zwischen Baseline-Charakteristika und Behandlung wurden in einem schrittweisen Modell ab einem p-Wert von 0,2 im Modell berücksichtigt und ab einem p-Wert von 0,1 vom Modell ausgeschlossen. Diese Modelle wurden separat für PFS und OS entwickelt.

Der Vergleich der Veränderung der Lebensqualität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde mittels Gemischter Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt [3]. Fehlende Werte wurden hierbei unter der Annahme „missing at random“ imputiert. Angaben zur Lebensqualität zu Beginn und am Ende der Behandlung wurden dabei nicht berücksichtigt, sondern lediglich auf Messungen zwischen dem 3. und 18. Zyklus zurückgegriffen. Im Modell wurden Behandlung, Studienvsiste, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, bestimmte Baseline-Charakteristika und die Interaktion zwischen Baseline-Charakteristika und Visite als auch die Randomisierungs-Faktoren (β 2-Mikroglobulin, Bortezomib-Therapie, vorherige Lenalidomid-Therapie) berücksichtigt. Die Beurteilung der statistischen Signifikanz erfolgte auf Basis des p-Werts für fixed Effekte.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung der ASPIRE-Studie basierte auf dem primären Endpunkt (PFS) und legte folgende Annahmen:

- Power (β -Fehler): 90 %,
- Signifikanzniveau (α -Fehler): 2,5 %
- 1:1 Randomisierung
- Effektschätzer von HR=0,75 (Vergleich CRd vs. Rd) [31]
- mittlere progressionsfreie Zeit: 11,2 Monate im Kontrollarm (Rd)

zugrunde.

Der Stichprobenumfang betrug je 350 Patienten pro Studienarm. Bei Vorliegen von 526 PFS-Ereignissen sollte die zweite Interimsanalyse durchgeführt werden, was nach Einschätzung des pU nach ca. 36 Monaten nach Beginn der Rekrutierung erreicht sein sollte. Eine

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Carfilzomib (Kyprolis®)

entsprechende Anpassung des Stichprobenumfangs behielt sich der pU vor und führte diesbezüglich die erste Interimsanalyse (siehe Abschnitt Interimsanalysen) durch. Daraufhin wurde der Umfang der Stichprobe in der noch laufenden Rekrutierungsphase von 350 auf 390 Patienten pro Studienarm erhöht, um in der gleichen zeitlichen Perspektive die nötige Fallzahl von PFS-Ereignissen zu erreichen.

Interimsanalysen

Für das PFS wurden zwei Interimsanalysen geplant, die beide durch das Data Monitoring Committee¹ (DMC) mit Unterstützung des unabhängigen Datenkoordinierungszentrums durchgeführt wurden.

Die erste Interimsanalyse (Dezember 2011) diente der Evaluation des Stichprobenumfangs der ASPIRE-Studie und beinhaltete allein die Berechnung der PFS-Ereignisrate ohne Entblindung. Basierend auf dieser Zwischenanalyse empfahl das DMC die Erhöhung des Stichprobenumfangs (siehe Abschnitt Fallzahlplanung).

Die zweite Interimsanalyse war avisiert, wenn ca. 80 % der geplanten 526 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Datenschnitt dieser Interimsanalyse war der 16. Juni 2014. Falls in der zweiten Interimsanalyse eine statistisch signifikante Überlegenheit (entsprechend dem korrigierten α -Fehler) zugunsten von Carfilzomib beobachtet würde, so sollte auch das Gesamtüberleben einer Interimsanalyse unterzogen werden. Auch dabei wurde der α -Fehler einer Korrektur für Interimsanalysen unterzogen (siehe Statistische Modelle und Tests Tabelle 10).

Studienpopulationen

Folgende Studienpopulationen wurden definiert:

- Intention-to-Treat (ITT) -Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuteilung nach Verum- und Kontrollarm (n=396 je Arm). Diese Population wurde zur Charakterisierung der ASPIRE-Population und zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkt und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.
- Sicherheitspopulation: Diese Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Carfilzomib, Lenalidomid oder Dexamethason) erhalten hatten. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend ihrer tatsächlichen Einnahme der Studienmedikation, unabhängig von der Zuordnung zum Studienarm, betrachtet. Diese Population wurde zur Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

¹ Das DMC setzt sich aus vier Personen, Medizinern unterschiedlicher Fachrichtungen und mindestens einem Statistiker, zusammen. Alle sollten Erfahrung auf dem Gebiet des Multiplen Myeloms, hämatologischer Erkrankungen und in der Durchführung und Überwachung von klinischen Studien besitzen. Die Hauptaufgabe des DMC besteht in der Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason durch regelmäßige Evaluation der Sicherheitsdaten und Durchführung von Interimsanalysen. Mitglieder des DMC sollten keine finanziellen Interessen am pU haben.

Sensitivitätsanalysen

Zum primären Endpunkt PFS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- PFS beurteilt durch das Studienpersonal
- PFS beurteilt durch einen Computeralgorithmus (ORCA)
- Ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsvariablen (β 2-Mikroglobulin, vorherige Bortezomib-Therapie, vorherige Lenalidomid-Therapie)
- Intervallzensierung
- Beginn einer anderen Krebstherapie gewertet als PFS-Ereignis
- Beginn einer anderen Krebstherapie weder als PFS-Ereignis gewertet noch Zensierung
- Basierend auf Daten, wann Studienvisite geplant war und nicht wann sie tatsächlich erfolgte
- Adjustierung für Bias durch vorzeitiges Beenden der Beobachtung für PFS aufgrund einer Interimsanalyse [12].

Ergebnisse waren hierbei mit denen der Primäranalyse vergleichbar und werden im Folgenden nicht näher erwähnt.

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wurden jeweils die Muster der fehlenden Werte durch zusätzliche Indikatorvariablen für Drop-outs bzw. für Zeitpunkt der letzten Untersuchung berücksichtigt. Die Ergebnisse beider Analysen ähneln den Ergebnissen der Primäranalyse und werden deshalb im Folgenden nicht näher betrachtet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren vorab geplant (siehe Tabelle 1).

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 956 Patienten gescreent, wovon 792 in die ASPIRE-Studie aufgenommen wurden. Die Personen wurden gleich, je 396, randomisiert auf Verum- und Kontrollarm verteilt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (16.06.2014) nahmen noch 25,8 % der Teilnehmer die Studienmedikation ein, wobei der Anteil im Interventionsarm (CRd) mit 118 Personen höher war als im Kontrollarm (Rd) mit 86 Personen. Insgesamt brachen 72,9 % der Teilnehmer die Einnahme der Studienmedikation ab. Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich mit 88 Wochen im Verum- und 57 Wochen im Kontrollarm deutlich. Im Gegensatz dazu war die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen annähernd gleich mit 31,4 bzw. 30,1 Monaten im Verum- bzw. Kontrollarm. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 247 Patienten (CRd: n=122; Rd: n=125) bzgl. Überleben nachbeobachtet.

Die Begleitmedikation war ungleich über die Studienarme verteilt. Insbesondere Viruzide, eine obligatorische Vorbehandlung in der ASPIRE-Studie, wurde nur von ca. zwei Drittel der Kontrollgruppe, hingegen von fast 95 % der Verumgruppe eingenommen. Optionale Begleitmedikation, speziell Analgetika, Gichtmedikation zur Vorbeugung des Tumorlyse-Syndroms, Blutersatztherapien und Perfusionslösungen sowie Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen und Erbrechen und Übelkeit wurden häufiger von Personen in der Verumgruppe als in der Kontrollgruppe eingenommen. Genaue Angaben je Studienarm und weiterführende Informationen sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zum Patientenfluss sowie zur Einnahme der Studien- und Begleitmedikation¹⁾ in der ASPIRE-Studie

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
<i>Randomisiert²⁾, n (%)</i>		
Randomisiert, aber keine Einnahme der Studienmedikation	4 (1,0)	7 (1,8)
Derzeitig Einnahme der Studienmedikation	118 (29,8)	86 (21,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	274 (69,2)	303 (76,5)
aufgrund von UE	60 (15,2)	69 (17,4)
Krankheitsprogression ³⁾	156 (39,4)	195 (49,2)
Protokollverletzung	2 (0,5)	1 (0,3)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (1,8)	11 (2,8)
Andere Gründe:	49 (12,4)	27 (6,8)
Patientenentscheidung/zu häufige Studienvisiten	24 (6,1)	16 (4,0)
Gutes Ansprechen auf Therapie/Transplantation/neue Therapie	19 (4,8) ⁴⁾	6 (1,5)
Multiple UE/schlechte Lebensqualität	6 (1,5)	5 (1,3)
Eintritt in aktiven Krankheits-Follow-up (ADFU) ⁵⁾ , n (%)	69 (17,4)	64 (16,2)
Eintritt in Langzeit-Follow-up (LTFU) ⁵⁾ , n (%)	193 (48,7)	228 (57,6)
<i>Mindestens eine Dosismodifikation⁶⁾, n (%)</i>		
Carfilzomib	273 (69,6)	n.a.
Lenalidomid	301 (76,8)	264 (67,9)
Dexamethason	255 (65,1)	203 (52,2)
<i>Mindestens eine verpasste Dosis⁶⁾, n (%)</i>		
Carfilzomib	222 (56,6)	n.a.
Lenalidomid	286 (73,0)	240 (61,7)
Dexamethason	211 (53,8)	149 (38,3)
<i>Mindestens eine reduzierte Dosis⁶⁾, n (%)</i>		
Carfilzomib	53 (13,5)	n.a.
Lenalidomid	179 (45,7)	165 (42,4)
Dexamethason	150 (38,3)	129 (33,2)
Mediane Behandlungsdauer ⁷⁾ , in Wochen (min–max)	88 (1–185)	57 (1–201)
Mediane Beobachtungsdauer ⁸⁾ , in Monaten (min–max)	31,4 (0–43)	30,1 (0–46)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
<i>Patienten mit mind. einer Begleitmedikation, n (%)</i>	389 (99,2)	387 (99,5)
Viruzid (systemisch)	371 (94,6)	260 (66,8)
Analgetika	251 (64,0)	219 (56,3)
Mineraliensupplemente	200 (51,0)	159 (40,9)
Renin-Angiotensin-System Wirkstoffe	148 (37,8)	122 (31,4)
Diuretika	133 (33,9)	100 (25,7)
Blutersatz und Perfusionslösung	125 (31,9)	74 (19,0)
Husten- und Erkältungsmittel	118 (30,1)	85 (21,9)
Gichtmedikamente	102 (26,0)	71 (18,3)
Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen	91 (23,2)	65 (16,7)
Medikamente gegen funktionale gastrointestinale Erkrankungen	68 (17,3)	42 (10,8)
Medikamente gegen Erbrechen und Übelkeit	50 (12,8)	23 (5,9)

¹⁾ Angabe von Begleitmedikation bei der ein Unterschied von $\geq 5\%$ -Punkten zwischen den Studienarmen beobachtet wurde.

²⁾ ITT-Population

³⁾ inkl. Mortalität

⁴⁾ inkl. Patienten, die Carfilzomib-Therapie beendet haben, d. h. 18 Behandlungszyklen durchlaufen haben

⁵⁾ Personen, die keinen Krankheitsprogress bei Abbruch aller Studienmedikamente aufwiesen, gingen in den ADFU über. ADFU beinhaltet eine Nachbeobachtung auf Krankheitsprogress und Überleben alle 3 Monate über die Dauer von einem Jahr. Danach Eintritt in den LTFU, die die Nachbeobachtung auf Überleben alle 6 Monate vorsah.

⁶⁾ Bezieht sich auf die Sicherheitspopulation: CRd: n=392; Rd: n=389

⁷⁾ Angaben beziehen sich auf behandelte Studienteilnehmer (Sicherheitspopulation): CRd: n=392, Rd: n=389

⁸⁾ Die mediane Beobachtungsdauer variiert je nach zeitabhängig gemessenen Endpunkt; dargestellt ist hier die Beobachtungsdauer des primären Endpunkts (PFS).

Abkürzungen: ADFU: active disease follow-up, LTFU: long-term follow-up

Der Patientenfluss der ASPIRE-Studie ist zusätzlich in Abbildung 2 dargestellt.

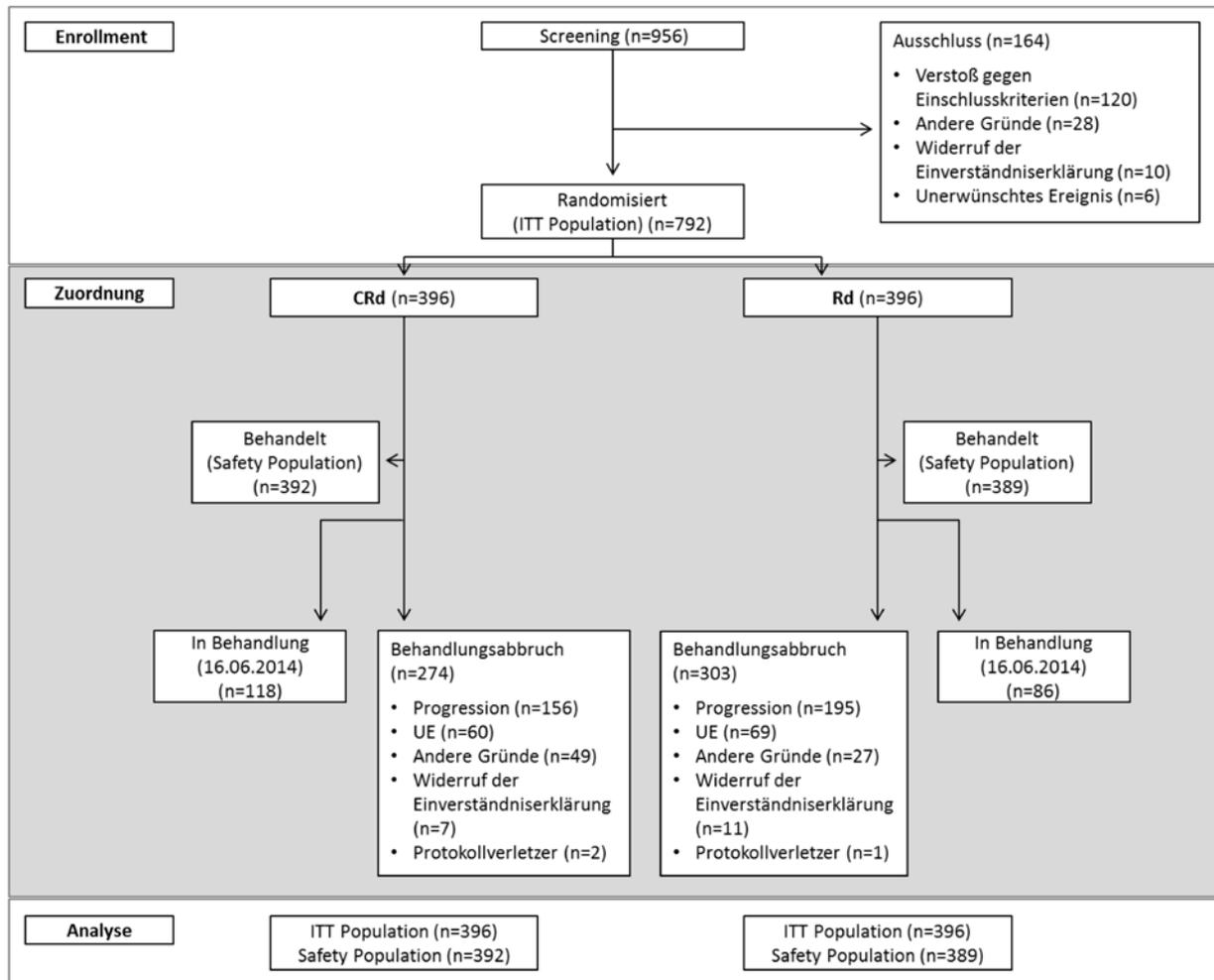


Abbildung 2: Flussdiagramm zur ASPIRE-Studie

Angaben zu Demographie, krankheitsbezogenen Daten und Vortherapie der ASPIRE-Studienpopulation zu Baseline sind in Tabelle 13 dargestellt. Im Allgemeinen sind die Baseline-Charakteristika annähernd gleich über die beiden Studienarme verteilt. Leichte Imbalancen waren beim Anteil Personen mit Plasmozytomen (CRd: n=15; 3,8 % vs. Rd: n=24; 6,1 %), Anteil Personen mit einer Vortherapie (CRd: n=184; 46,5 % vs. Rd: n=157; 39,6 %) und Anteil Personen mit Bortezomib als letzter Vortherapie (CRd: n=194; 49,0 % vs. 174; 43,9 %) erkennbar.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der ASPIRE-Studie zu Baseline

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
<i>Alter (Jahre)</i> Median (min–max)	64,0 (38,0–87,0)	65,0 (31,0–91,0)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
18–64 Jahre	211 (53,3)	188 (47,5)
65–74 Jahre	142 (35,9)	155 (39,1)
≥ 75 Jahre	43 (10,9)	53 (13,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	215 (54,3)	232 (58,6)
weiblich	181 (45,7)	164 (41,4)
<i>Ethnie, n (%)</i>		
lateinamerikanisch	20 (5,1)	14 (3,5)
nicht-lateinamerikanisch	376 (94,9)	381 (96,2)
keine Angabe	0	1 (0,3)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasier/Weiß	377 (95,2)	377 (95,2)
Schwarz	12 (3,0)	11 (2,8)
Asiatisch/Hawaiianer/Andere pazif. Inselbewohner	1 (0,3)	3 (0,8)
Amerikanisch Indisch/Alaska	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere	6 (1,5)	4 (1,0)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	302 (76,3)	288 (72,7)
Nordamerika	84 (21,2)	87 (22,0)
restliche Welt	10 (2,5)	21 (5,3)
<i>ECOG-Status</i>		
0	165 (41,7)	175 (44,2)
1	191 (48,2)	186 (47,0)
2	40 (10,1)	35 (8,8)
<i>Hämoglobin (g/l), n (%)</i>		
Median (min–max)	114,0 (71,0–154,0)	111,0 (57,0–166,0)
< 105	133 (33,6)	142 (35,9)
≥ 105	263 (66,4)	254 (64,1)
<i>Korrigierte Kalziumspiegel (mg/dl), n (%)</i>		
Median (min–max)	9,4 (6,7–14,1)	9,5 (4,4–15,0)
≤ 11,5	381 (96,2)	381 (96,2)
> 11,5	7 (1,8)	11 (2,8)
Missing	8 (2)	4 (1,0)
<i>Kreatinin-Clearance²⁾ (ml/min), n (%)</i>		
Median (min–max)	80,2 (32,7–211,2)	81,1 (26,7–208,2)
< 30	0	1 (0,3)
30 bis < 50	25 (6,3)	31 (7,8)
50 bis < 80	171 (43,2)	153 (38,6)
≥ 80	199 (50,3)	205 (51,8)
Missing	1 (0,3)	6 (1,5)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
Krankheitsbezogene Daten		
<i>Zeit seit Diagnose (in Jahren)</i> Median (min–max)	3,0 (0,4–19,7)3	3,2 (0,5–27,3)
<i>Zeit seit letztem Rezidiv (in Monaten)</i> Median (min–max)	2,0 (0,3–48,2)	2,2 (0,1–63,1) ¹⁾
<i>Serum β2-Mikroglobulin (mg/l), n (%)</i>		
< 2,5	77 (19,4)	77 (19,4)
\geq 2,5	319 (80,6)	319 (80,6)
<i>ISS-Krankheitsstadium⁴⁾, n (%)</i>		
Stadium I	167 (42,2)	154 (38,9)
Stadium II	148 (37,4)	153 (38,6)
Stadium III	73 (18,4)	82 (20,7)
unbekannt	8 (2,0)	7 (1,8)
<i>Plasmazellen im Knochenmark, n (%)</i>		
Median (min–max)	19,0 (< 0,01–96,0)	20,0 (< 0,01–100,0)
< 50 %	295 (74,5)	288 (72,7)
\geq 50 %	82 (20,7)	86 (21,7)
Missing	19 (4,8)	22 (5,6)
<i>Plasmozytom (mind. 1 vorhanden), n (%)</i>	15 (3,8)	24 (6,1)
<i>Knochenläsion (mind. 1 vorhanden), n (%)</i>	300 (75,8)	304 (76,8)
<i>M-protein heavy chain isotype, n (%)</i>		
IgG	275 (69,4)	281 (71,0)
IgA	85 (21,5)	86 (21,7)
IgD	2 (0,5)	1 (0,3)
IgE	0	1 (0,3)
IgG IgA	1 (0,3)	0
nicht bestimmt	33 (8,3)	27 (6,8)
Vorbehandlung		
<i>Vorbehandlung⁵⁾, n (%)</i>		
Systemische Therapie	396 (100,0)	396 (100,0)
Transplantation	217 (54,8)	229 (57,8)
Radiotherapie	79 (19,9)	90 (22,7)
Operation	52 (13,1)	44 (11,1)
<i>Anzahl der Vortherapien (%)</i>		
Median (min–max)	2,0 (1–4)	2,0 (1–4)
1	184 (46,5)	157 (39,6)
2	120 (30,3)	139 (35,1)
3	91 (23,0)	99 (25,0)
4	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Zeit seit letzter Therapie (in Monaten)</i>		
N	377	376
Median (min–max)	11,6 (0,0–113,1)	10,7 (0,5–243,4)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
<i>Vortherapielinien⁵⁾, n (%)</i>		
Bortezomib	261 (65,9)	260 (65,7)
Lenalidomid	79 (19,9)	78 (19,7)
Thalidomid	176 (44,4)	171 (43,2)
Pomalidomid	0	0
IMiD	233 (58,8)	229 (57,8)
Bortezomib und IMiD	146 (36,9)	139 (35,1)
Kortikosteroide	389 (98,2)	387 (97,7)
Anthrazykline	149 (37,6)	136 (34,3)
Alkylanzien	340 (85,9)	349 (88,1)
<i>Letzte Vortherapie, n (%)</i>		
Bortezomib	194 (49,0)	174 (43,9)
Lenalidomid	49 (12,4)	50 (12,6)
<i>Refraktär gegenüber jeglicher Vortherapie mit..., n (%)</i>		
Bortezomib ⁶⁾	60 (15,2)	58 (14,6)
Kein Ansprechen (< MR)	20 (5,1)	27 (6,8)
Progression unter Therapie	20 (5,1)	11 (2,8)
Progression innerhalb von 60 d nach Therapieabschluss	32 (8,1)	26 (6,6)
Lenalidomid ⁷⁾	29 (7,3)	28 (7,1)
Bortezomib und IMiD ⁸⁾	24 (6,1)	27 (6,8)

¹⁾ Basierend auf n=394.

²⁾ Berechnet durch pU nach Formel von Cockcroft-Gault.

³⁾ Basierend auf n=395.

⁴⁾ ISS Disease Stage: abgeleitet durch pU basierend auf Daten des Zentrallabors zu β 2-Mikroglobulin sowie Albumin, welches durch lokale Labore gemessen wurde: ISS-Stadium I: β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin \geq 3,5 g/dl; ISS-Stadium II: β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 3,5 g/dl, oder β 2-Mikroglobulin 3,5–5,5 mg/l unabhängig vom Albumin-Wert; ISS-Stadium III: β 2-Mikroglobulin \geq 5,5 mg/l, MR definiert nach den Kriterien der EBMT [5].

⁵⁾ Patienten können in mehr als eine Kategorie fallen, Prozentangaben ergeben in der Summe mehr als 100.

⁶⁾ Patienten zeigten keinen Krankheitsprogress unter Bortezomib-Therapie; Patienten können mehrfach in einer der Unterkategorien gezählt werden.

⁷⁾ Patienten zeigten keinen Krankheitsprogress innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Lenalidomid-Therapie bzw. keinen Krankheitsprogress, wenn diese Lenalidomid-Therapie die letzte vor Studienbeginn war.

⁸⁾ Patienten waren doppelt refraktär gegenüber Bortezomib und einem IMiD (Pomalidomid, Lenalidomid oder Thalidomid).

Abkürzungen: Max: Maximum; Min: Minimum; MR: Minimal Response

2.6.2 Mortalität

Hier werden Ergebnisse zur „Gesamtmortalität“ für die ITT-Population der ASPIRE-Studie dargestellt (siehe Tabelle 14 und Abbildung 3). Es handelt sich um Ergebnisse der zweiten, geplanten Interimsanalyse, in welche 60 % der geplanten Ereignisse eingeflossen sind.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der ASPIRE-Studie (Datenschnitt 16.06.2014)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
Tod, n (%)	143 (36,1)	162 (40,9)
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Lebend	253 (63,9)	234 (59,1)
Entzug der Einverständniserklärung	240 (60,6)	211 (53,3)
Lost to Follow-up	10 (2,5)	19 (4,8)
	3 (0,8)	4 (1,0)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
Überlebensdauer (Monate), Median (95%-KI) ¹⁾	n.b. (n.b.;n.b.)	n.b. (32,1;n.b.)
HR ²⁾ (95%-KI)	0,79 (0,63;0,99)	
p-Wert (1-seitig; $\alpha=0,025$)	0,0182 ³⁾	

¹⁾ Median mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt, 95%-KI mittels Methode nach Klein und Moeschberger bestimmt [15].

²⁾ Hazard Ratio und 95%-KI mittels Cox-Proportional Hazards Regression berechnet. Stratavariablen: β 2-Mikroglobulin, vorherige Bortezomib- und Lenalidomid-Therapie.

³⁾ Für die konfirmatorische Analyse zur Zulassung von Carfilzomib wurde das Signifikanzniveau vom pU auf $\alpha=0,0051$ korrigiert, da es sich um Ergebnisse einer Interimsanalyse handelt (siehe Abschnitt 2.5.4). P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test, Stratavariablen: β 2-Mikroglobulin, vorherige Bortezomib- und Lenalidomid-Therapie.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; n.b.: nicht berichtet

Bis zum Datenschnitt (16.06.2014) sind mehr als ein Drittel der Studienteilnehmer verstorben, das entspricht 143 Ereignissen im Verum- und 162 Ereignissen im Kontrollarm. Der überwiegende Teil der Studienpopulation wurde zensiert, 253 bzw. 234 Personen im Verum- bzw. Kontrollarm. Nur ein geringer Teil der Studienpopulation zog die Einverständniserklärung zurück oder war Lost to Follow-up. In der Cox-Proportional Hazards Regression zeigte sich, dass Personen, die zusätzlich mit Carfilzomib behandelt wurden ein um 21 % statistisch signifikant geringeres Risiko ($p=0,0182$) hatten zu versterben, als Patienten, die nur mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden. Das zugrunde gelegte Signifikanzniveau entsprach $\alpha = 2,5 \%$ für einseitiges Testen.

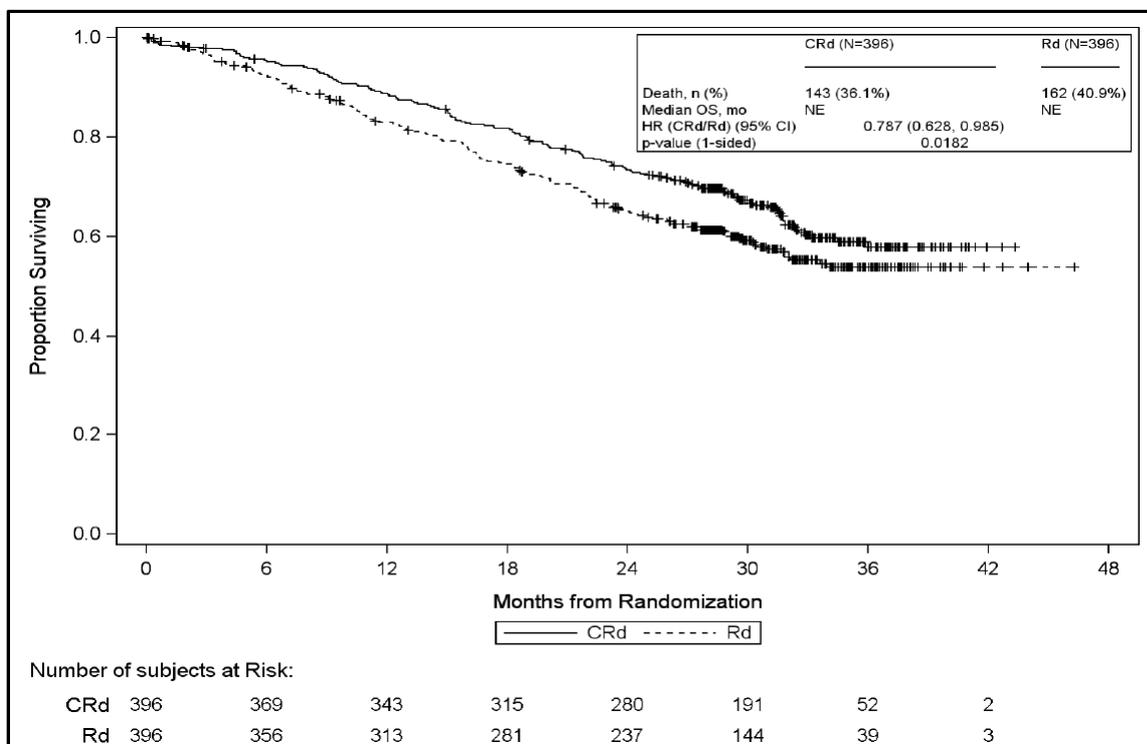


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für Gesamtmortalität in der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven (siehe Abbildung 3) trennen sich nach etwa 6 Monaten und verlaufen bis Monat 30 annähernd parallel. Erst danach dünnen sich die Personen unter Risiko aus, sodass verlässliche Aussagen für eine Zeitspanne von mehr als 30 Monaten nach Randomisierung nicht möglich sind. Angaben zum medianen Überlebensvorteil können nicht gemacht werden, da der Median in beiden Studienarmen nicht erreicht wurde.

2.6.3 Morbidität

Als Morbiditätspunkt werden die Ergebnisse des primären Endpunkts „progressionsfreies Überleben“ ergänzend dargestellt, aber nicht zur Nutzenbewertung von Carfilzomib (siehe Tabelle 7) herangezogen. Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der ITT-Population, welche durch ein unabhängiges verblindetes Reviewkomitee (IRC) bestätigt wurden, werden dargestellt (siehe Tabelle 15 und Abbildung 4).

Tabelle 15: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (nach Einschätzung des IRC) in der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

ASPIRE-Studie	CRd (N=396)	Rd (N=396)
<i>Ereignisse, n (%)</i>		
Krankheitsprogress ¹⁾	207 (52,3)	224 (56,6)
Tod	167 (42,2)	200 (50,5)
	40 (10,1)	24 (6,1)
<i>Zensierungen, n (%)</i>		
Keine Visite nach Baseline	189 (47,7)	172 (43,4)
Lebend ohne Progression	0	1 (0,3)
Ereignis nach mehr als einer verpassten Visite	140 (35,4)	100 (25,3)
Neue Krebstherapie	5 (1,3)	6 (1,5)
Lost to follow-up oder Entzug der Einverständniserklärung	35 (8,8)	48 (12,1)
	9 (2,3)	17 (4,3)
Dauer PFS (Monate), Median (95%-KI) ²⁾	26,3 (23,3;30,5)	17,6 (15,0;20,6)
HR ³⁾ (95% KI)	0,69 (0,57;0,83)	
p-Wert (1-seitig; $\alpha=0,025$)	< 0,0001 ⁴⁾	

¹⁾ Einschätzung, ob ein Ereignis vorlag, wurde von einem unabhängigen Reviewkomitee getroffen, das gegenüber der vom Patienten erhaltenen Studienmedikation verblindet war.

²⁾ Median mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt, 95%-KI mittels Methode nach Klein und Moeschberger bestimmt [15].

³⁾ CRd vs. Rd.

⁴⁾ Für die konfirmatorische Analyse zur Zulassung von Carfilzomib wurde das Signifikanzniveau vom pU auf $\alpha=0,0127$ korrigiert, da es sich um Ergebnisse einer Interimsanalyse handelt (siehe Abschnitt 2.5.4).

Abkürzungen: HR Hazard Ratio

Mehr als die Hälfte der Studienpopulation erlitt ein PFS-Ereignis (n=207 im CRd-Arm; n=224 im Rd-Arm). Mehr Personen verstarben ohne einen vorherig diagnostizierten Progress im Verumarm (n=40; 10,1 %) als im Kontrollarm (n=24, 6,1 %). Zensierungen beschränkten sich größtenteils auf Studienteilnehmer, die zum Datenschnitt lebten und keinen Progress erlitten hatten (CRd: n=140; Rd: n=100). Zensiert wurden auch Studienteilnehmer, die eine neue Krebstherapie begonnen hatten, was häufiger im Kontrollarm (n=48) als im Verumarm (n=35) der Fall war.

Das Hazard Ratio für PFS für die Intervention im Vergleich zur Kontrollmedikation war statistisch signifikant und betrug 0,69 (95%-KI: 0,57;0,83); $p < 0,0001$.

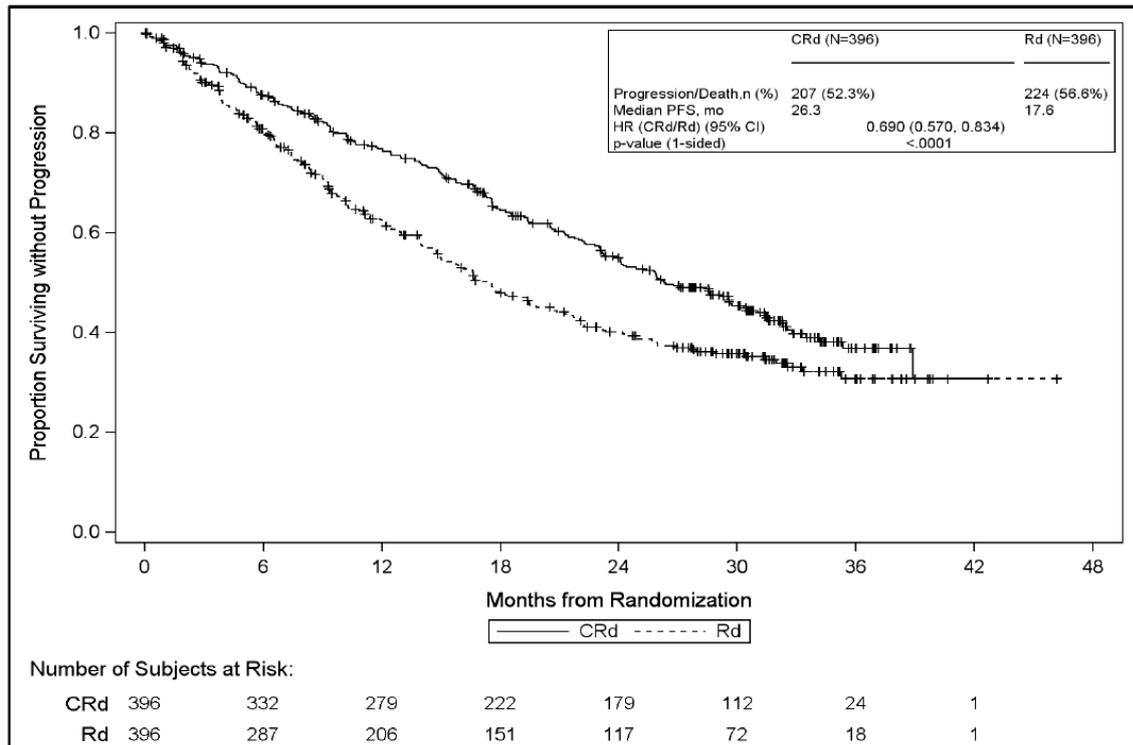


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven für progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung des IRC) in der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

In Abbildung 4 ist zeitnah nach Randomisierung ein Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe erkennbar, der etwa bis Monat 24 anhält. Danach nähern sich die Überlebenskurven wieder an, was möglicherweise auf die schrumpfende Zahl an Personen unter Risiko zurückzuführen ist. Die mediane progressionsfreie Zeit belief sich unter Carfilzomib auf 26,3 Monate (95%-KI: 23,3;30,5) und auf 17,6 Monate (95%-KI: 15,0;20,6) unter Kontrollintervention.

2.6.4 Lebensqualität

Als Lebensqualitätsendpunkte standen Ergebnisse zu Veränderungen des EORTC QLQ-C30-Scores zu „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ sowie zu Veränderungen in den Funktionskalen: „Physis“ und „Rolle“ sowie der Symptomkalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerz“ zur Verfügung. Basierend auf dem Schwellenwert von 10 Punkten wurde zudem eine Responderanalyse für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Darüber hinaus wurden Ergebnisse zu Veränderungen der Subskalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen“ des EORTC QLQ-MY20 im Studienbericht [22] dargestellt.

Die Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 umfassen eine Wertebereiche zwischen 0 und 100, wobei für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“, die Funktionsskalen „Physis“ und „Rolle“ ein hoher Score-Wert und für die Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/ Erbrechen“, „Schmerz“ sowie „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen“ ein niedriger Score-Wert einen besseren Gesundheitszustand reflektieren (vgl. Tabelle 8).

In der Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu den Skalen „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des generischen Instruments EORTC QLQ-C30 und „Krankheitssymptome“ des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-MY20 dargestellt. Ergebnisse der verbleibenden Skalen werden im Text beschrieben.

Die Rücklaufquoten beider Fragebögen lagen bezogen auf die erwartete Anzahl Studienteilnehmer (jene, die nicht verstorben waren und noch die Studienmedikation einnahmen) bei etwa 80 % oder höher (siehe Tabelle 16). Legt man allerdings die Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer, n=396 je Studienarm zugrunde, dann verringert sich die Responserate deutlich und fällt auf unter 60 % zu Zyklus 18, Tag 1 (Daten nicht dargestellt). Der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen beiden Studienarmen nahm über die Zeit der Studie zu. Es liegen stets absolut als auch relativ für weniger Personen im Kontroll- als im Verumarm Informationen zur Lebensqualität vor.

Tabelle 16: Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

ASPIRE-Studie	CRd		Rd		CRd vs. Rd
	n ¹ /N ² (%)	MW ³	n ¹ /N ² (%)	MW ³	Mittelwertdifferenz (95%-KI)
EORTC QLQ-C30 „Gesundheitszustand/Lebensqualität“⁴					
Zyklus 3, Tag 1	356/382 (93,2)	60,44	334/372 (89,8)	57,23	3,20 (0,52;5,89)
Zyklus 6, Tag 1	326/363 (89,8)	62,64	284/341 (83,3)	59,30	3,34 (0,51;6,17)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	62,32	212/263 (80,6)	56,75	5,56 (2,42;8,71)
Zyklus 18, Tag 1	226/262 (86,3)	63,35	147/186 (79,0)	58,54	4,81 (1,29;8,33)
p-Wert ⁵	0,0001				
EORTC QLQ-MY20 „Krankheitssymptome“⁶					
Zyklus 3, Tag 1	353/382 (92,4)	22,23	334/372 (89,8)	20,90	1,33 (-3,86;0,84)
Zyklus 6, Tag 1	324/363 (89,3)	21,41	284/341 (83,3)	21,51	-0,09 (-4,33;0,59)
Zyklus 12, Tag 1	255/305 (83,6)	20,47	211/263 (80,2)	22,05	-1,58 (-4,81;0,62)
Zyklus 18, Tag 1	223/262 (85,1)	20,42	147/186 (79,0)	21,93	-1,52 (-4,89;1,13)
p-Wert ⁵	0,2822				

¹ Anzahl Teilnehmer, die zu diesem Zeitpunkt verwertbare Informationen mittels Fragebogen angaben.

² Anzahl erwartete Teilnehmer, die zum Zeitpunkt nicht verstorben waren und die Studienmedikation einnahmen.

³ Berechnet mit MMRM.

⁴ Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

⁵ Globaler p-Wert über alle Zyklen basierend auf MMRM.

⁶ Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.

Mittelwertdifferenzen für die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren zu allen Zeitpunkten und über den Gesamtzeitraum statistisch signifikant. In dieser Indikation sind keine Angaben zur MID verfügbar, sodass die klinische Relevanz des Unterschieds unklar ist. Unterschiede innerhalb des Studienarms überschritten die klinische Relevanzschwelle von 8 Punkten für eine Verbesserung bzw. 12 Punkten für eine Verschlechterung nicht (vgl. Tabelle 8).

Für die Skala „Krankheitssymptome“ gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 konnten keine statistischen Unterschiede festgestellt werden. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und innerhalb der Behandlungsgruppen waren klein (< 2 Punkte). Die Beurteilung der klinischen Relevanz kann nicht vorgenommen werden, da Angaben zur MID und zu Responseschwellen fehlen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die verbleibenden Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 konnten nicht festgestellt werden. Unterschiede sowohl zwischen als auch innerhalb der Behandlungsgruppen waren zu jedem Zeitpunkt kleiner als 5 Punkte und unterschritten meist diesen Wert deutlich mit Veränderungen kleiner 2 Punkten. Relevanzschwellen für Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen wurden auf keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 erreicht.

Post-hoc wurden Responderanalysen zur Veränderung der Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 durchgeführt, wobei das Relative Risiko berechnet wurde. Dabei wurde auf die gesamte randomisierte Population und nicht die Anzahl verfügbarer Teilnehmer Bezug genommen (vgl. Rücklaufquoten in Tabelle 16). Dies ergab zu Beginn von Zyklus 18 ein Relatives Risiko von 1,67 (95%-KI: 1,17;2,38) zugunsten von Carfilzomib. Der Bezug auf die randomisierte Studienpopulation wird kritisch gesehen, da dies durch zunehmende Reduktion der Studienpopulation durch PFS, OS, Abbruch der Studienmedikation zu einer Verzerrung des Effekts führen kann. Zu Beginn von Zyklus 18 standen im Verumarm noch 262 Personen und im Kontrollarm lediglich 186 Patienten unter Studienmedikation, sodass bezugnehmend auf diese Basis das Relative Risiko 1,18 (95%-KI: 0,85;1,65) zugunsten von Carfilzomib betragen würde (eigene Berechnungen).

Aufgrund der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse der Responderanalysen, sind diese in der Nutzenbewertung nicht detailliert dargestellt.

2.6.5 Subgruppenanalysen

Für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Hauptendpunkt OS wurden eine Reihe von Subgruppenanalysen vorgelegt. Dabei beschränkte sich die Darstellung auf Effektschätzer für jedes einzelne Stratum (24 Stratavariablen, 61 Strata). Ergebnisse zu Interaktionstests der jeweiligen Stratavariablen mit der Studienmedikation wurden nicht präsentiert.

Bezugnehmend auf die geforderten Subgruppenanalysen zu u. a. Alter, Geschlecht und Region bestätigte sich in einigen Strata (Alter: 18-64 Jahre bzw. 18-74 Jahre; bei Frauen; Region Europa) ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko ($\alpha = 5\%$) für PFS bzw. zusätzlich auch für Männer für OS zugunsten von Carfilzomib. Bezüglich Krankheitsschwere zeigte sich für Patienten mit ECOG-Status 0 und einer bzw. drei Vortherapien ein statistisch signifikanter

Effekt für PFS zugunsten von Carfilzomib. Für Gesamtüberleben konnte dies lediglich für Patienten mit ECOG-Status 2 beobachtet werden. In den anderen Strata dieser Variablen erreichten Hazard Ratios keine statistische Signifikanz.

In Subgruppen der verbleibenden Stratavariablen (Ethnizität, Körperoberfläche, Hämoglobin, Neutrophile, Thrombozyten, Kalziumspiegel, Kreatininclearance, Neuropathie, ISS-Stadium zur Diagnose, Plasmazellen, FISH-Risikogruppe, β 2-Mikroglobulin, Stammzelltherapie, vorangegangene Therapie mit Bortezomib und/oder Lenalidomid, Refraktärität gegenüber Bortezomib oder IMiD oder Bortezomib und IMiD) zeigten sich teils statistisch signifikante, teils statistisch nicht signifikante Ergebnisse bezüglich PFS und OS zugunsten von Carfilzomib. In keinem Stratum wurde ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zuungunsten von Carfilzomib beobachtet.

2.6.6 Sicherheit

Zur Darstellung von sicherheitsrelevanten Endpunkten wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle randomisierten Personen mit mindestens einer Anwendung der Studienmedikation (CRd: n=392, Rd: n=389) umfasst. Die Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen deutlich mit im Median 88 Wochen (Spanne: 1–185) im Verum- und 57 Wochen (Spanne: 1–201) im Kontrollarm. Die mediane Anzahl begonnener Zyklen im Carfilzomibarm betrug 22 (Spanne: 1–45) und im Kontrollarm 14 (Spanne: 1–51).

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen in der ASPIRE-Studie zusammen. Insgesamt traten bei fast allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 und SUE zeigten numerisch, aber nicht statistisch signifikant, einen Unterschied in der Häufigkeit zuungunsten von Carfilzomib. UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, traten numerisch aber nicht statistisch signifikant häufiger im Kontroll- als im Verumarm auf. Es gab einen deutlichen numerischen Unterschied bei SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 zuungunsten von Carfilzomib: CRd: n=211 (53,8 %) vs. Rd: n=173 (44,5 %). Im Verumarm verstarben drei Personen mehr an UE als im Kontrollarm. Angaben zum Relativen Risiko waren nicht verfügbar.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der Behandlungsphase in der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

Patienten mit mindestens einem..., n (%)	CRd (N=392)	Rd (N=378)	Relatives Risiko (95%-KI)
UE	380 (96,9)	378 (97,2)	n.d. ¹⁾
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	328 (83,7)	314 (80,7)	1,04 (0,97;1,11)
SUE	234 (59,7)	209 (53,7)	1,11 (0,98;1,26)
SUE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	211 (53,8)	173 (44,5)	k.A. ²⁾
UE, das zum Abbruch von mind. einer Studienmedikation führte	102 (26,0)	97 (24,9)	k.A. ²⁾

Patienten mit mindestens einem..., n (%)	CRd (N=392)	Rd (N=378)	Relatives Risiko (95%-KI)
UE, das zum permanenten Abbruch einer Studienmedikation führte	54 (13,8)	65 (16,7)	0,82 (0,59;1,15)
UE, das zum Tod führte	32 (8,2)	29 (7,7)	k.A. ²⁾

¹⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

²⁾ Angaben sind vom pU nicht verfügbar.

Abkürzungen: n.d.: nicht dargestellt; k.A.: keine Angabe durch pU

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevante UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme wurden häufiger im Verum- als im Kontrollarm beobachtet (siehe Tabelle 18). Unterschiede von 5%-Punkten oder mehr traten insbesondere für die Systemorganklassen: Infektionen und Befall, Gastrointestinale Erkrankungen, metabolische und ernährungsbedingte Störungen, Erkrankungen der Atemwege, Thorax und Mediastinums, vaskuläre Erkrankungen auf und für die Preferred Terms: Infektionen des oberen Verdauungstrakts, Nasopharyngitis, Bronchitis, Fieber, Diarrhö, Nausea, Thrombozytopenie, Hypokalämie, Hypophosphatämie, Muskelkrämpfe, Husten, Kopfschmerzen und Hypertonus. Die verbleibenden beobachteten Systemorganklassen und Preferred Terms wiesen Unterschiede von weniger als 5%-Punkten zwischen den Studienarmen auf.

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	CRd (N=392)	Rd (N=389)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	310 (79,1)	270 (69,4)
Infektionen der oberen Atemwege	112 (28,6)	75 (19,3)
Nasopharyngitis	84 (21,4)	63 (16,2)
Bronchitis	74 (18,9)	54 (13,9)
Pneumonie	68 (17,3)	56 (14,4)
Infektionen der Atemwege	43 (11,0)	39 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	267 (68,1)	242 (62,2)
Fatigue	129 (32,9)	119 (30,6)
Pyrexie	112 (28,6)	81 (20,8)
Periphere Ödeme	85 (21,7)	75 (19,3)
Asthenie	70 (17,9)	56 (14,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	260 (66,3)	220 (56,6)
Diarrhö	166 (42,3)	131 (33,7)
Konstipation	79 (20,2)	67 (17,2)
Nausea	78 (19,9)	55 (14,1)

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term ¹⁾	Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	
	CRd (N=392)	Rd (N=389)
Erbrechen	47 (12,0)	32 (8,2)
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	243 (62,0)	232 (59,6)
Anämie	167 (42,6)	155 (39,8)
Neutropenie	148 (37,8)	131 (33,7)
Thrombozytopenie	114 (29,1)	88 (22,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	225 (57,4)	173 (44,5)
Hypokalämie	108 (27,6)	52 (13,4)
Hypokalzämie	63 (16,1)	45 (11,6)
Hypophosphatämie	52 (13,3)	29 (7,5)
Hyperglykämie	49 (12,5)	38 (9,8)
Verminderter Appetit	44 (11,2)	35 (9,0)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	225 (57,4)	215 (55,3)
Muskelkrämpfe	104 (26,5)	82 (21,1)
Rückenschmerzen	67 (17,1)	78 (20,1)
Arthralgie	49 (12,5)	51 (13,1)
Schmerzen in den Extremitäten	46 (11,7)	41 (10,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums	217 (55,4)	162 (41,6)
Husten	113 (28,8)	67 (17,2)
Dyspnoe	76 (19,4)	58 (14,9)
Erkrankungen des Nervensystems	187 (47,7)	187 (48,1)
Kopfschmerzen	53 (13,5)	31 (8,0)
Schwindel	48 (12,2)	44 (11,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	151 (38,5)	129 (33,2)
Hautauschlag	52 (13,3)	60 (15,4)
Gefäßerkrankungen	147 (37,5)	97 (24,9)
Hypertonus	56 (14,3)	27 (6,9)
Untersuchungen²⁾	144 (36,7)	132 (33,9)
Psychiatrische Erkrankungen	131 (33,4)	111 (28,5)
Insomnie	75 (19,1)	63 (16,2)
Augenerkrankungen²⁾	103 (26,3)	70 (18,0)
Herzerkrankungen²⁾	84 (21,4)	72 (18,5)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen²⁾	77 (19,6)	65 (16,7)
Erkrankungen der Niere und Harnwege²⁾	60 (15,3)	53 (13,6)

¹⁾ Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und Preferred Term gezählt.

²⁾ Kein Preferred Term wurde in ≥ 10 % der Patienten beobachtet.

UE des NCI-CTCAE-Grades 3 oder höher

Es zeigten sich leichte Unterschiede zuungunsten von Carfilzomib. Diese Unterschiede waren zwischen den Studienarmen bei keinem aufgeführten UE größer als 3 % (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades 3 oder höher mit einer Inzidenz von mindestens 2 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

Unerwünschte Ereignisse¹⁾ ≥ Grad 3 nach NCI-CTCAE²⁾	CRd (N=392) n (%)	Rd (N=389) n (%)
Patienten mit mindestens einem Ereignis	328 (83,7)	314 (80,7)
Neutropenie	116 (29,6)	103 (26,5)
Anämie	70 (17,9)	67 (17,2)
Thrombozytopenie	65 (16,6)	48 (12,3)
Pneumonie	49 (12,5)	41 (10,5)
Hypokalämie	37 (9,4)	19 (4,9)
Hypophosphatämie	33 (8,4)	18 (4,6)
Fatigue	30 (7,7)	25 (6,4)
Hyperglykämie	20 (5,1)	18 (4,6)
Hypertonus	17 (4,3)	7 (1,8)
Katarakt	15 (3,8)	10 (2,6)
Diarrhö	15 (3,8)	16 (4,1)
Asthenie	14 (3,6)	8 (2,1)
Hypokalzämie	13 (3,3)	6 (1,5)
Leukopenie	12 (3,1)	16 (4,1)
Erniedrigte Neutrophilenzahl	12 (3,1)	11 (2,8)
Erniedrigte Thrombozytenzahl	12 (3,1)	9 (2,3)
Lungenembolie	12 (3,1)	9 (2,3)
Dyspnoe	11 (2,8)	7 (1,8)
Insomnie	11 (2,8)	11 (2,8)
Lymphopenie	11 (2,8)	8 (2,1)
Fiebrige Neutropenie	10 (2,6)	4 (1,0)
Erhöhte ALT-Werte	9 (2,3)	3 (0,8)
Hypotonus	8 (2,0)	4 (1,0)
Akutes Nierenversagen	8 (2,0)	5 (1,3)
Rückenschmerz	5 (1,3)	8 (2,1)
Ohnmacht	5 (1,3)	10 (2,6)
Krankheitsprogression	4 (1,0)	8 (2,1)

¹⁾ Nach MedDRA, Version 15.1.

²⁾ Version 4.0.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Im Verumarm traten bei 59,7 % und im Kontrollarm bei 53,7 % der Studienteilnehmer ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einem der Studienarme sind in Tabelle 20 dargestellt. Am häufigsten traten Pneumonien in beiden Studienarmen auf: CRd: n=56 (14,3 %), Rd: n=43 (11,1 %), wovon ein Großteil Grad 3 oder höher entsprach: CRd: n=47 (12,0 %), Rd: n=39 (10,0 %). Die verbleibenden SUE wurden in keinem Studienarm häufiger als bei n=15 (3,8 %) der Personen beobachtet. Ein Unterschied von ≥ 5 % zwischen dem Verum- und Kontrollarm war bei keinem SUE zu beobachten. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde für Pneumonie mit 3,2%-Punkten und Atemwegserkrankungen mit 2,3%-Punkten zuungunsten von Carfilzomib berichtet.

Tabelle 20: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ¹⁾	CRd (N=392) n (%)	Rd (N=389) n (%)
Patienten mit mindestens einem SUE	234 (59,7)	209 (53,7)
Pneumonie	56 (14,3)	43 (11,1)
Infektion der Atemwege	15 (3,8)	6 (1,5)
Fieber	14 (3,6)	9 (2,3)
Lungenembolie	12 (3,1)	8 (2,1)
Tiefe Venenthrombose	9 (2,3)	6 (1,5)
Bronchitis	8 (2,0)	6 (1,5)
Fiebrige Neutropenie	8 (2,0)	4 (1,0)
Vorhofflimmern	6 (1,5)	7 (1,8)
Diarrhö	6 (1,5)	9 (2,3)
Myokardinfarkt	6 (1,5)	2 (0,5)
Akutes Nierenversagen	6 (1,5)	4 (1,0)
Basalzellkarzinom	5 (1,3)	3 (0,8)
Bronchialpneumonie	5 (1,3)	7 (1,8)
Stauungsinsuffizienz	5 (1,3)	4 (1,0)
Dyspnoe	5 (1,3)	3 (0,8)
Abdominalschmerz	4 (1,0)	3 (0,8)
Akuter Myokardinfarkt	4 (1,0)	1 (0,3)
Herzversagen	4 (1,0)	3 (0,8)
Krankheitsprogression	4 (1,0)	8 (2,1)
Femurfraktur	4 (1,0)	2 (0,5)
Gastroenteritis	4 (1,0)	4 (1,0)
Lungenödem	4 (1,0)	0
Ausschlag	4 (1,0)	1 (0,3)
Sepsis	4 (1,0)	4 (1,0)
Infektion der oberen Atemwege	4 (1,0)	0
Angina pectoris	2 (0,5)	4 (1,0)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ¹⁾	CRd (N=392) n (%)	Rd (N=389) n (%)
Schlaganfall	2 (0,5)	7 (1,8)
Lungenerkrankung	2 (0,5)	4 (1,0)
Lungenversagen	1 (0,3)	4 (1,0)
Allgemeine Gesundheitsverschlechterung	0	4 (1,0)

¹⁾ Nach MedDRA, Version 15.1, Preferred Term.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Bei 54 Patienten im Verum- bzw. 65 Patienten im Kontrollarm traten mind. ein UE auf, welches zum Abbruch einer der Studienmedikationen führte. Pneumonie und Myokardinfarkt sind dabei patientenrelevante UE, die am häufigsten berichtet wurden: CRd: n=4 und Rd: n=3 für Pneumonie bzw. CRd: n=3 und Rd: n=0 für Myokardinfarkt. Die verbleibenden UE, z. B. Diarrhö, Sepsis, Fatigue traten nie häufiger als bei 2 Personen je Studienarm auf.

Tabelle 21: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten in der Sicherheitspopulation der ASPIRE-Studie (Datenschnitt: 16.06.2014)

Unerwünschte Ereignisse ¹⁾ , welche zum Abbruch der Studienmedikation führten ²⁾	CRd (N=392) n (%)	Rd (N=389) n (%)
Patienten mit mindestens einem Ereignis³⁾	54 (13,8)	65 (16,7)
Pneumonie	4 (1,0)	3 (0,8)
Herzinfarkt	3 (0,8)	0
Akute myelotische Leukämie	2 (0,5)	2 (0,5)
Akuter Herzinfarkt	2 (0,5)	0
ARDS	2 (0,5)	0
Kolonkarzinom	2 (0,5)	0
Tod	2 (0,5)	2 (0,5)
Sepsis	2 (0,5)	0
Septischer Schock	2 (0,5)	1 (0,3)
Herzversagen	1 (0,3)	2 (0,5)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	2 (0,5)
Schlaganfall	0	2 (0,5)
Diarrhö	0	2 (0,5)
Fatigue	0	2 (0,5)
Angina pectoris	0	2 (0,5)
Polyneuropathie	0	2 (0,5)
Lungenembolie	0	2 (0,5)
Akutes Nierenversagen	0	2 (0,5)
Hautausschlag	0	2 (0,5)
Thrombozytopenie	0	3 (0,8)

¹⁾ Nach MedDRA, Version 15,1.

²⁾ Diese Ereignisse umfassen alle UE, die einer der verabreichten Studienmedikationen zugeschrieben werden können (Entscheidung des Prüfarztes) sowie jene Ereignisse, deren Zusammenhang mit der Studienmedikation unklar ist.

³⁾ Patienten wurden nur einmal in jeder Systemorganklasse und jedem Preferred Term gezählt.

Abkürzungen: ARDS: Acute respiratory distress syndrome

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Aus vorangegangenen Studien und aufbauend auf Erfahrungen mit Bortezomib (Proteasom-inhibitor der 1. Generation), Carfilzomib und Lenalidomid wurden folgende UE (nach Systemorganklasse) von besonderem Interesse im Studienbericht [22] näher betrachtet: Herzerkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Lebererkrankungen, Infektionen, Neuropathie, Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, sekundäre Tumorerkrankungen, thromboembolische Ereignisse und Tumorlyse-Syndrom. Unterschiede von $\geq 5\%$ -Punkten zwischen den Studienarmen wurde für Thrombozytopenie (CRd: n=114 (29,1 %) vs. Rd: n=88 (22,6 %)), Infektion der oberen Atemwege (CRd: n=112 (28,6 %) vs. Rd: n=75 (19,3%)), Nasopharyngitis (CRd: n=84 (21,4 %) vs. Rd: n=63 (16,2 %)), Bronchitis (CRd: n=74 (18,9 %) vs. Rd: n=54 (13,9 %)), Husten (CRd: n=113 (28,8 %) vs. Rd: n=67 (17,2 %)) und embolische und thrombotische Ereignisse der Venen (CRd: n=60 (15,3 %) vs. Rd: n=35 (9,0 %)) zuungunsten von Carfilzomib beobachtet.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Carfilzomib

Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Therapie des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen mit mindestens einer vorangegangenen Therapie zugelassen [2]. Die ASPIRE-Studie umfasste Personen mit rezidiviertem oder progredientem Multiplem Myelom mit mindestens einer und maximal drei Vortherapien. Da Krankheitsprogress oder -rezidiv für die Studienteilnahme Voraussetzung war, wurden ausschließlich therapierefraktäre Personen, d. h. jene, die auf vorangegangene Therapien nicht ansprachen, nicht eingeschlossen. Ausgeschlossen waren auch Personen, die progredient unter Bortezomib-Therapie waren und einen Progress unter Lenalidomid-Therapie zeigten, wenn dies die letzte vorangegangene Therapie war. Diese Personen kämen laut Zulassung für eine Therapie mit Carfilzomib infrage. Eine Aussage zu diesen Teilpopulationen ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich [13].

3.2 Design und Methodik der ASPIRE-Studie

ASPIRE ist eine offene, randomisierte, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder progredientem Multiplem Myelom untersucht.

Die Randomisierung mit verdeckter Zuteilung scheint adäquat durchgeführt. Trotzdem traten leichte Imbalancen zwischen den Studienarmen bzgl. Patienten mit Plasmozytomen, Personen mit nur einer Vortherapie und Personen mit Bortezomib als letzter Vortherapie auf. Dies erscheint insbesondere deshalb auffällig, da die Anzahl der Vortherapien und die Vorbehandlung mit Bortezomib Stratavariablen bei der Randomisierung in der ASPIRE-Studie waren.

Auf eine Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde verzichtet. Das offene Design der ASPIRE-Studie birgt die Gefahr der Verzerrung: zum einen auf Teilnehmerseite, wenn beispielsweise Lebensqualität verzerrt, teils auch unbewusst, wahrgenommen und berichtet wird; zum anderen durch ungleiche Erfassung, Bewertung und Behandlung von Symptomen und unerwünschten Ereignissen auf Untersucherseite. Letzteres trifft insbesondere für Einzelkomponenten des Endpunkts PFS zu, bei welchen nach Vorliegen einer „klinischen Indikation“ eine weiterführende Diagnostik zur Bestimmung der Knochenläsionen und Weichteilplasmozytome vorgenommen wurde. Wann eine solche klinische Indikation vorlag, wurde nicht nachvollziehbar operationalisiert und oblag demnach dem Ermessen des Untersuchers, der wiederum über die Zuteilung des zu behandelnden Patienten zu Verum- oder Kontrollgruppe informiert war. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist somit nicht ausgeschlossen.

Die Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm entsprach nicht der Zulassung im hier untersuchten Anwendungsgebiet. Laut Fachinformation [6] ist bei Multiplem Myelom mit

mindestens einer Vortherapie das Hochdosisschema von Dexamethason anzuwenden, d. h. Gabe von 40 mg an 12 Tagen während des 28-tägigen Zyklus. In der ASPIRE-Studie wurde hingegen Dexamethason entsprechend dem Niedrigdosisschema, d. h. 40 mg an 4 Tagen während des 28-tägigen Zyklus, eingesetzt. Dies ist, laut Fachinformation, bei neu diagnostiziertem Multiplen Myelom empfohlen [6].

Der Patientenfluss der ASPIRE-Studie, dargestellt in Tabelle 12 und Abbildung 2, ist nicht konsistent mit Angaben zum primären Endpunkt PFS (siehe Tabelle 15). Diskrepanzen treten bezüglich der Anzahl der Patienten, die einen Progress erlitten und Patienten, die Lost to Follow-up waren, auf. Diese Abweichungen sind nicht durch unterschiedliche Definitionen von PFS erklärbar (beispielsweise Festlegung durch Untersucher vs. Festlegung durch unabhängiges Reviewkomitee). Die Diskrepanzen im Patientenfluss können mit den vorliegenden Unterlagen nicht abschließend geklärt werden.

Die Anzahl der Teilnehmer, die die Studienmedikation abbrachen, unterschied sich laut Tabelle 12 und Abbildung 2 stark. Fast doppelt so viele Personen im Verum- (n=49; 12,4 %) wie im Kontrollarm (n=27; 6,8 %) beendeten die Therapie aufgrund verschiedenster Gründe wie z. B. Patientenentscheidungen, zu häufigen Studienvisiten, gutem Ansprechen, Transplantation oder Beginn einer neuen Therapie. Diese Patienten wurden bis zu einem Jahr nach Beendigung der Studienmedikation auf PFS und danach lediglich auf Gesamtüberleben nachbeobachtet. Da ein Zusammenhang zwischen dem Abbrechen der Studienmedikation und dem Auftreten von PFS nicht ausgeschlossen werden kann, besteht die Möglichkeit der Verzerrung durch die ungleiche Verteilung der Medikationsabbrecher in den Studienarmen und durch die beschränkte Nachbeobachtung von einem Jahr für PFS.

Die Begleitmedikation war ungleich über die Studienarme verteilt. Insbesondere Viruzide, welche eine obligatorische Vorbehandlung der Studienteilnehmer darstellten, wurden nur von etwa zwei Drittel der Kontrollgruppe, hingegen von fast 95 % der Verumgruppe eingenommen. Optionale Begleitmedikation, speziell Analgetika, Gichtmedikation zur Vorbeugung des Tumorlyse-Syndroms, Blutersatztherapien und Perfusionslösungen und Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen und Erbrechen und Übelkeit, wurde stets häufiger von Studienteilnehmern in der Verumgruppe als in der Kontrollgruppe eingenommen. Dies könnte ein Indiz für ein nachteiliges Nebenwirkungsprofil von Carfilzomib im Vergleich zur Kontrolltherapie sein.

Die Fallzahlplanung und die statistische Analyse, inkl. hierarchischem Testen der Endpunkte und Adjustierung des Signifikanzniveaus, sind im Rahmen der konfirmatorischen Untersuchung zur Zulassung von Carfilzomib nachvollziehbar. Die hier dargestellten Ergebnisse stammen aus der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse.

Im Laufe der Studie wurde das Studienprotokoll vier Mal verändert. In Amendment 3 wurde ein Grenzwert für Hyperkalzämie zur Definition von PFS eingeführt und die Messung der Plasmozytome von einer unidirektionalen auf eine bidirektionale Messung geändert. Es ist unklar, inwieweit diese Veränderungen zu einer Verzerrung beim Endpunkt PFS geführt haben könnten. PFS-Ereignisse, die vor Amendment 3 auftraten, könnten nach neuen Grenzwerten und Messmethoden kein Ereignis darstellen und umgekehrt. Sensitivitätsanalysen zu Veränderungen zur Bestimmung des PFS lagen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das offene Studiendesign, sowohl auf Patienten- als auch Studienpersonalebene, und die Diskrepanzen im Patientenfluss der ASPIRE-Studie schränken die Validität der Studienergebnisse ein.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamt mortalität“ liegen Ergebnisse der zweiten, vorab geplanten Interimsanalyse vor, bei der insgesamt 305 Ereignisse eingegangen sind (CRd: n=143; Rd: n=162). Basierend auf diesem Datenschnitt ist ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib sichtbar mit HR=0,79 (95%-KI: 0,63;0,99 / p=0,0182). Jedoch stehen finale Ergebnisse zur Mortalität nach Erreichen der geplanten 510 Ereignisse in der ASPIRE-Studie noch aus.

Im Studienbericht [22] fanden sich keine Angaben zur Folgetherapie nach Progress oder nach Abbruch der Studienmedikation. Bei Gesamtüberleben besteht stets die Gefahr, dass es zu einer Verzerrung durch Aufnahme einer Folgetherapie kommt; besonders, wenn Personen aus dem Kontrollarm auf wirksamere Therapien als im Verumarm oder auf die Studienmedikation selbst umstellen. Ein Einfluss eines solchen Effekts kann aufgrund der fehlenden Informationen zu Art und Zeitpunkt der Folgetherapie nicht eingeschätzt werden.

Die Ergebnisse der vorgestellten Subgruppenanalysen haben eine eingeschränkte Aussagekraft. Es wurden Ergebnisse in allen Strata präsentiert, jedoch keine Angaben zum Vorliegen einer Interaktion gemacht; obwohl Tests auf Interaktion geplant waren [4]. Außerdem gab es keine Einschränkungen hinsichtlich einer Mindestgröße der Subgruppen bzw. Mindestanzahl an aufgetretenen Ereignissen je Strata, sodass Effektschätzer teils unpräzise waren und breite Konfidenzintervalle aufwiesen. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen. Aus diesen Gründen kann nicht abschließend beurteilt werden, ob tatsächlich relevante qualitative oder quantitative Interaktionen vorlagen und ob bestimmte Patientengruppen von der Therapie mit Carfilzomib stärker profitieren könnten als andere oder ob nicht-signifikante Effekte aus mangelnder Power resultieren.

Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)

Eine Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben ist aufgrund fehlender Belege zur Validität als Surrogatparameter für Morbidität und/oder Mortalität nicht möglich. Die Teilkomponente „Tod“ wird bereits durch den Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet. Zusammenfassend ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib für das progressionsfreie Überleben, was allerdings aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Die Operationalisierung des Endpunkts war bzgl. der Kriterien für das Vorliegen einer klinischen Indikation zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik von Knochenläsionen und Weichteilplasmozytomen nicht nachvollziehbar beschrieben. Dieses Defizit wurde auch durch

den Einsatz eines unabhängigen Reviewkomitees (IRC) nicht ausgeglichen. Zwar schätzte das IRC erhobene Daten zum PFS unabhängig ein. Jedoch lagen von Personen, die keine klinische Indikation zur Messung von Knochenläsionen und Weichteilplasmozytomen aufwiesen, solche bildgebenden Informationen nicht vor. Somit konnte die Verzerrung durch das offene Design und die evtl. mangelnde Operationalisierung von Kriterien zur Durchführung einer Bildgebung nicht ausgeglichen werden. Ferner ist anzumerken, dass die Messmethode zur Bestimmung der Weichteilplasmozytome weder im Studienprotokoll [21] noch -bericht näher ausgeführt wurde, was die Einschätzung des Endpunkts zusätzlich erschwert.

Bei der Betrachtung der Ereignisse des zusammengesetzten Endpunkts PFS fällt auf, dass deutlich mehr Personen im Verumarm ohne vorherig diagnostizierten Krankheitsprogress verstarben (n=40; 10,1 %) als im Kontrollarm (n=24, 6,1 %). Es konnte anhand der Ausführungen im Studienbericht [22] nicht geklärt werden, woraus sich dieser Unterschied ergibt und ob hier unterschiedliche Todesursachen zwischen den Studienarmen zum Tragen kamen. Ebenso konnte nicht abschließend geklärt werden, ob dieser Unterschied rein zufällig auftrat oder evtl. systematisch durch das offene Studiendesign bedingt sein könnte.

Bei der Verwendung der Cox-Proportional Hazards Regression ist die Proportionalität, d. h. gleiche Stärke und Richtung, des zu untersuchenden Effekts über die Zeit eine essentielle Voraussetzung. Der pU hat diese Voraussetzung für PFS untersucht und stellte fest, dass es eine zeitabhängige Wirksamkeit von Carfilzomib auf das Ereignis PFS gibt. Nach dem 18. Monat konnte keine statistisch signifikante Wirksamkeit zugunsten von Carfilzomib für PFS beobachtet werden. Dieser Zeitraum deckt sich mit der Therapiedauer von Carfilzomib (maximal 18 Therapiezyklen), was auf eine Beschränkung der Wirksamkeit von Carfilzomib auf die Anwendungsdauer hindeuten könnte. Es ist ebenso möglich, dass durch die Abnahme der Personen unter Risiko die Power nicht ausreichte, um einen statistisch signifikanten Effekt nach dem 18. Monat zu beobachten. Somit kann über die Wirksamkeit von Carfilzomib auf PFS über einen Zeitraum von mehr als 18 Monaten keine Aussage getroffen werden.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liefern keine belastbaren Daten, da diese Analysen ohne Einschränkung für das Vorliegen einer Interaktion oder auf Mindestgröße der Subgruppen bzw. ohne Adjustierung für multiples Testen durchgeführt wurden. Die Ergebnisse sind deshalb nicht aussagekräftig.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Basierend auf den Ergebnissen der zweiten Interimsanalyse zeigte sich für Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib. Da es sich jedoch um Ergebnisse einer Interimsanalyse handelt, in die nur 60 % der geplanten Ereignisse eingingen, ist eine abschließende Bewertung nicht möglich. Eine erneute Betrachtung und Bewertung der Ergebnisse nach Erreichen der geplanten Ereignisse für Gesamtmortalität, was zu Studienmonat 72 zu erwarten ist, wäre wünschenswert.

3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der ASPIRE-Studie mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 erhoben. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst über die Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen über die untersuchte Studiendauer von 18 Zyklen zugunsten von Carfilzomib. Unterschiede gemessen mittels EORTC QLQ-MY20 waren nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollarm kann nicht bewertet werden, da keine validierten Schwellenwerte für klinisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen (MID) vorliegen. Lediglich für den EORTC QLQ-C30 existieren Responder-schwellen (MIC), welche allerdings innerhalb keines Studienarms überschritten wurden.

Zur Bewertung der Lebensqualität standen nicht alle Daten in vollem Umfang zur Verfügung. Es war nicht ersichtlich, inwiefern bereits zu Baseline ein Unterschied in der Lebensqualität zwischen den Studienarmen bestand. Mögliche Unterschiede in der Lebensqualität zur Baseline sind von Interesse, da die Studienteilnehmer bereits zur Baseline Kenntnis über die kommende Studienmedikation hatten und eine Verzerrung auf Betroffenen-Ebene, wenn auch unbewusst, nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem waren Lage- und Streuungsmaße sowie kumulative Verteilungen der Veränderung der Lebensqualität gemessen mit EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20, welche laut statistischem Analyseplan [3] geplant waren, im Studienbericht [22] nicht verfügbar.

Die vorliegenden Daten geben Aufschluss über die Lebensqualität unter Studienmedikation. Daten zu Beginn und zum Ende der Studienmedikation blieben unberücksichtigt [3]. Dabei wurden lediglich Daten ab dem dritten Therapiezyklus und die letzten verfügbaren Informationen vor Abbruch der Studienmedikation in die statistische Analyse einbezogen. Dies stellt einen erheblichen Informationsverlust dar. Es wäre wünschenswert, wenn Informationen zur Lebensqualität zu Therapiebeginn und -ende in Analysen berücksichtigt würden. Ferner wurde die Lebensqualität für den Zeitraum nach Abbruch der Studienmedikation nicht erhoben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Abbruch der Therapie nicht zufällig war, sondern ein informatives Ereignis darstellte, welches unmittelbar mit der Intervention zusammenhing. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist deshalb nicht ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden für das Modul 4 des Herstellerdossiers Responderanalysen (post hoc) zum EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Diese Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da statt der erwarteten Studienpopulation die Anzahl der randomisierten Studienteilnehmer zu jedem Zeitpunkt als Bezugsgröße herangezogen wurde. Dieses Vorgehen birgt ein Risiko der Verzerrung, da Angaben zur Lebensqualität von Personen, die die Studienmedikation abbrechen, nicht zur Verfügung standen (siehe 2.6.4). Wird jedoch Bezug auf die randomisierte Studienpopulation genommen, so werden fehlende Daten von Personen, die die Studienmedikation abbrechen mit einer Non-Response gleichgesetzt. Diese Annahme ist nicht belegt. Vielmehr stellte der Abbruch der Studienmedikation durch unerwünschte Ereignisse der Therapie oder Krankheitsprogress ein informatives Ereignis dar, welches mangels fehlender Erhebung der Lebensqualität, über den Zeitraum des Abbruchs der Studienmedikation hinaus, nicht berücksichtigt werden konnte. Eine Erhebung der Lebensqualität über Therapie-

abbruch hinaus ist deshalb wünschenswert. Zudem kann nicht nachvollzogen werden, worauf die Wahl der Responseschwelle von 10 Punkten fußte. Die Robustheit der Ergebnisse ist nicht belegt.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Es ist zu begrüßen, dass die Lebensqualität mittels eines generischen und eines krankheits-spezifischen Instruments erfasst wurde. Ebenso sind die relativ guten Rücklaufquoten von ca. 80 % für die unter Therapie stehenden Personen positiv hervorzuheben. Jedoch unterliegen die Ergebnisse Einschränkungen bezüglich ergebnisgesteuerter Berichterstattung und Interpretierbarkeit durch das offene Studiendesign. Zudem ist die Erfassung der Lebensqualität über den Zeitraum der Medikationsgabe hinaus und die Nutzung der gesamten zur Verfügung stehenden Informationen zur Lebensqualität wünschenswert. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zur Lebensqualität als wenig belastbar eingeschätzt. Die statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität auf der Skala „Gesundheitszustand/Lebensqualität“ zugunsten von Carfilzomib ist deshalb nicht nur bezüglich der klinischen Relevanz sondern auch methodisch in Frage zu stellen.

3.5 Sicherheit

Zur Beurteilung von sicherheitsrelevanten Endpunkten diente die Sicherheitspopulation (CRd: n=392; Rd: n=389). Die mediane Behandlungsdauer war im Verumarm deutlich länger als im Kontrollarm (88 vs. 57 Wochen), wobei sich die Beobachtungsdauer im Median für den primären Endpunkt kaum unterschied. Dennoch war die Zeit unter Exposition bzw. die kumulierte Dosis der Studienmedikation im Verumarm höher als im Kontrollarm, was bei der Beurteilung der sicherheitsrelevanten Endpunkte zu beachten ist.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei fast allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Patienten-relevante UE mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme, nämlich Infektionen des oberen Verdauungstrakts, Nasopharyngitis, Bronchitis, Fieber, Diarrhö, Nausea, Thrombozytopenie, Hypokalämie, Hypophosphatämie, Muskelkrämpfe, Husten, Kopfschmerzen und Hypertonus, wurden häufiger im Verum- als im Kontrollarm beobachtet. Die verbleibenden beobachteten UE unterschieden sich um weniger als 5%-Punkte zwischen den Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades 3 und höher

Es zeigten sich leichte, aber nicht wesentliche numerische Unterschiede zuungunsten von Carfilzomib. Diese Unterschiede waren jedoch marginal und beliefen sich bei keinem aufgeführten UE auf mehr als 3%-Punkte zwischen den Studienarmen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigten sich leichte, aber nicht wesentliche numerische Unterschiede zuungunsten von Carfilzomib mit 59,7 vs. 53,7 % als Anteil der Patienten mit einem SUE. Dabei war bei keinem der Preferred Terms ein Unterschied von mehr als 5%-Punkten zwischen den Studienarmen zu beobachten. Allerdings war auffällig, dass SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 einen deutlichen numerischen Unterschied zuungunsten von Carfilzomib aufwiesen: CRD: n=211 (53,8 %) vs. Rd: n=173 (44,5 %). Kein Preferred Term zeigte dabei deutliche Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die größten Unterschiede waren mit 2%-Punkten (n=8) für Pneumonie und 1,8%-Punkten (n=7) für Infektionen der oberen Atemwege zwischen den Studienarmen sichtbar. Ein Effektschätzer, z. B. Relatives Risiko, war weder im Herstellerdossier Modul 4 noch im Studienbericht [22] verfügbar.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE

Insgesamt brachen 54 Personen im Verum- und 65 Personen im Kontrollarm aufgrund eines UE die Studienmedikation ab. Sowohl die Anzahl der Betroffenen als auch die UE, die zum Abbruch führten unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Studienarmen.

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

Vom pU wurden bestimmte UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Bei diesen UE zeigten sich Unterschiede von 5%-Punkten oder mehr für Thrombozytopenie, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Bronchitis, Husten, embolische und thrombotische Ereignisse der Venen zuungunsten von Carfilzomib.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

In der Gesamtschau wurden numerisch mehr UE im Verum- als im Kontrollarm beobachtet, wobei hier die längere Behandlungsdauer im Verumarm berücksichtigt werden sollte. Von besonderem Interesse mit einem relevanten Unterschied waren Infektionen der Atemwege, Nasopharyngitis, Bronchitis, Husten, embolische und thrombotische Ereignisse der Venen und Thrombozytopenie. Bezugnehmend auf die zusammenfassenden Kategorien: UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 , SUE und UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet werden. Für SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 wurde ein deutlicher numerischer Unterschied zuungunsten von Carfilzomib beobachtet, aber kein Maß des Effekts angegeben. Das Nebenwirkungsprofil für Carfilzomib scheint keinen deutlichen Nachteil gegenüber der Vergleichstherapie zu haben, wobei ein Unterschied für SUE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 nicht abschließend bewertet werden kann.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Patienten sind über die bekannten Risiken und Nebenwirkungen zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten, um diese unerwünschten Ereignisse zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und/oder einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Wenn es bei Auftreten von Neutropenien, Thrombozytopenien oder renalen Toxizitäten trotz einer Dosisanpassung zu keiner Besserung kommt, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Carfilzomib erwogen werden.

Die Behandlung muss durch Ärzte eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Carfilzomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Die Nutzenbewertung von Carfilzomib basiert auf der zulassungsbegründenden ASPIRE-Studie (PX-171-009), einer offenen, kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie der Phase 3 mit progressionsfreiem Überleben als primären und Gesamtüberleben als sekundären Hauptendpunkt. Die Studie umfasst zwei Therapiearme (Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason) mit je 396 randomisierten Personen.

Die Ergebnisse der ASPIRE-Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Carfilzomib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse der ASPIRE-Studie (Datenschnitt 16.06.2014)

Endpunkt ¹⁾	Ergebnis	Effekt
Mortalität	CRd vs.Rd,n (%) HR (95%-KI) p-Wert¹⁾	
Gesamtüberleben ²⁾ (Interimsanalyse basierend auf 60 % der geplanten Ereignisse)	143 (36,1) vs. 162 (40,9) 0,79 (0,63;0,99) 0,0182	↑↑
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	MW-Differenzen (95%-KI) p-Wert³⁾	
EORTC QLQ-C30 ⁴⁾	<u>Zyklus 3, Tag 1⁵⁾:</u> 3,20 (0,52;5,89) <u>Zyklus 18, Tag 1⁶⁾:</u> 4,81 (1,29;8,33) 0,0001	↑
EORTC QLQ-MY20 ⁷⁾	<u>Zyklus 3, Tag 1⁸⁾:</u> 1,33 (-3,86;0,84) <u>Zyklus 18, Tag 1⁹⁾:</u> -1,52 (-4,89;1,13) 0,2822	↔
Sicherheit	CRd vs.Rd, n (%) RR (95%-KI)	
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	328 (83,7) vs. 314 (80,7) 1,04 (0,97;1,11)	↔
SUE	234 (59,7) vs. 209 (53,7) 1,11 (0,98;1,26)	↔
SUE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	211 (53,8) vs. 173 (44,5) k.A.	*

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Carfilzomib (Kyprolis®)

Endpunkt ¹⁾	Ergebnis	Effekt
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte	54 (13,8) vs. 65 (16,7) 0,82 (0,59;1,15)	↔
UE, das zum Tod führte	32 (8,2) vs. 29 (7,7) k.A.	*

¹⁾ Einseitiger Test, Signifikanzniveau: $\alpha=0,025$.

²⁾ ASPIRE-Studie läuft weiter bis geplante Ereignisse zu Mortalität (n=510) erreicht werden.

³⁾ Globaler p-Wert über alle Zyklen basierend auf MMRM.

⁴⁾ Höhere Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

⁵⁾ CRd: n=356; Rd: n=334

⁶⁾ CRd: n=226; Rd: n=147

⁷⁾ Höhere Werte bedeuten schlechtere Lebensqualität.

⁸⁾ CRd: n=353; Rd: n=334

⁹⁾ CRd: n=223; Rd: n=147

* Nicht einschätzbar, da Angaben zu Effektschätzern durch den pU nicht vorgelegt wurden.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
2. **Amgen.** Kyprolis 60 mg: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2015. München. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. **Amgen.** PROs in the ASPIRE Clinical Trial. An Expert Report (Final). 2014.
4. **Amgen.** A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE). Statistical Analysis Plan (PX-171-009). 2014.
5. **Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al.** 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* 1998;102(5):1115-1123.
6. **Celgene Europe.** Revlimid® Hartkapseln [online]. 06.2015. München. [Zugriff: 01.03.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. **Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al.** An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1670-1678.
8. **DeMets DL, Lan G.** The alpha spending function approach to interim data analyses. *Cancer Treat Res* 1995;75:1-27.
9. **Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H.** Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-1493.
10. **Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, et al.** Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24(6):976-982.
11. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
12. **Emerson SS, Fleming TR.** Parameter estimation following group sequential hypothesis. *Biometrika* 1990;77(4):875-892.
13. **European Medicines Agency (EMA).** Carfilzomib: European public assessment report EMEA/H/C/003790 [online]. 11.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 07.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003790/WC500197695.pdf.

14. **Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al.** 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* 2014;22:417-426.
15. **Klein JP, Moeschberger ML.** *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data.* 2nd ed. New York: Springer; 2003.
16. **Kvam AK, Fayers P, Wisloff F.** 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* 2011;87:330-337.
17. **Lan KKG, Demets DL.** Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70(3):659-663.
18. **Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al.** European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014;19:829-844.
19. **Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, et al.** 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* 2012;89:311-319.
20. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 18.02.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
21. **Onyx Pharmaceuticals, Amgen.** 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). Clinical Study Protocol (PX-171-009) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.11.2015/2015. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01080391>.
22. **Onyx Pharmaceuticals, Amgen.** A Randomized, Multicenter Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE). Clinical Study Report (PX-171-009) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.11.2015/2015. [Zugriff: 19.02.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01080391>.
23. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139-144.
24. **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691-4695.

25. **Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT.** Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499-504.
26. **Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.** Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krebs in Deutschland 2009/2010 [online]. Berlin: RKI; 2013. [Zugriff: 19.02.2016]. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 9). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf;jsessionid=C6C9449B48C63F59B9487903D9B62803.2_cid390?_blob=publicationFile.
27. **Schemper M, Smith TL.** A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17(4):343-346.
28. **Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisloff F, Child JA, et al.** Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Br J Haematol* 1999;104(3):605-611.
29. **Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al.** Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014;372(2):142-152.
30. **Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P.** Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011;2011:493697.
31. **Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al.** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133-2142.
32. **Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al.** Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 1996;92:604-613.