

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

*Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	25
4.2.5 Informationssynthese und –analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	28
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	30
4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	38
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	40
4.2.5.2.5 Analytierte Patientenpopulation.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen.....	47
4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1	Endpunkte	74
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	74
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS).....	81
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF	90
4.3.1.3.1.4	Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	98
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome EORTC QLQ- MY20.....	106
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.	113
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ- MY20.....	120
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – RCT	125
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	147
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	158
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS).....	163
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF	167
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	175
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20	182
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	183
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20	188
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen für Verträglichkeit	190
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	198
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	203
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	203
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	203
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	203
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	204
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	204
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	207
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	208
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	208
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	210

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	210
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	210
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	211
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	212
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	212
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	212
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	218
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	218
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	219
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	220
4.7	Referenzliste.....	221
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		225
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		229
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		231
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		232
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		254

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung	14
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	18
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 4-4: Operationalisierung und Analyse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier.....	38
Tabelle 4-5: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkten.....	48
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen laut CRF – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	75
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität	75
Tabelle 4-18: Folgetherapien in ELOQUENT 2	76
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2	78
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ELOQUENT 2.....	79
Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2.....	80
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PFS.....	81
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS	82

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014).....	83
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015).....	85
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsraten aus ELOQUENT 2	87
Tabelle 4-27: Zusatzanalyse zum Endpunkt PFS: Objektive Ansprechrate (ORR) aus ELOQUENT 2.....	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung von krankheitsbedingten Schmerzen gemäß BPI-SF.....	90
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF	91
Tabelle 4-30: Berücksichtigungsanteil des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt.....	91
Tabelle 4-31: Ergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF	94
Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnis für stärksten Schmerz gemäß BPI-SF	96
Tabelle 4-33: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30.....	98
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	99
Tabelle 4-35: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt.....	99
Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	102
Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	103
Tabelle 4-38: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORTC QLQ-MY20	106
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20.....	107
Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ- MY20 nach Erhebungszeitpunkt	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20..	110
Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20	111
Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	113
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	114
Tabelle 4-45: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	116
Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	117

Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20.....	120
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20.....	121
Tabelle 4-49: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20	122
Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20.....	123
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit	125
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit.....	127
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Datenschnitt 29.10.2014)	129
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 10\%$ aus ELOQUENT 2.....	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE Grad 3-4 auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ aus ELOQUENT 2	137
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ aus ELOQUENT 2.....	139
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Datenschnitt 29.10.2015)	142
Tabelle 4-58: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW	143
Tabelle 4-59: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus ELOQUENT 2	144
Tabelle 4-60: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.....	148
Tabelle 4-61: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit.....	153
Tabelle 4-62: Übersicht der der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität	155
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2.....	158
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus ELOQUENT 2	163
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzintensität des stärksten Schmerzes	167
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. allgemeiner Aktivität	169
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Stimmung	170
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Gehvermögen	171

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. normaler Arbeit	172
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Beziehung zu anderen Menschen	173
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	175
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Dyspnoe	176
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Appetitlosigkeit	178
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Diarrhoe	179
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Finanzielle Schwierigkeiten	180
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Globale Gesundheitsskala.....	183
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Funktionale Skala Emotionale Funktion	185
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Funktionale Skala Soziale Funktion	186
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 - Körperbild	188
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2.....	190
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus ELOQUENT 2	193
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus ELOQUENT 2 ..	195
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	204
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	205
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	206
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	208
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	209

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	214
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT 2.....	241
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELOQUENT 2 (CA204004)	255

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015)	79
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014)	84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015)	86
Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014)	88
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus ELOQUENT 2	130
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus ELOQUENT 2	135
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus ELOQUENT 2	138
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Abbruch der Therapie führte aus ELOQUENT 2	140
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	146
Abbildung 11: Flow-Chart der Studie ELOQUENT 2 – Datenschnitt 29.10.2014.....	252
Abbildung 12: Flow-Chart der Studie ELOQUENT 2 – Datenschnitt 29.10.2015.....	253

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Absolute Differenz
ADA	Anti-drug antibody
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMS	Bristol-Myers Squibb
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenkontrollkomitee
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EG	Europäische Gemeinschaft
E-Ld	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trial Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IG	Immunglobulin
IMiD	Immunmodulatorische Substanzen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
IU	International Unit
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
L	Liter

Ld	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
LDH	Lactatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
nAb	neutralising antibodies
NCI	National Cancer Institute
NW	Nebenwirkungen
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
Q	Quartil
Q2W	alle zwei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RRR	Kehrwert des relativen Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standard Mean Difference
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Welchen Zusatznutzen besitzt Elotuzumab gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem Multiplen Myelom auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien?

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA [1] wie folgt definiert:

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason,
oder
- Bortezomib (als Monotherapie),
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason,
oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin.

Bristol-Myers Squibb folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß §6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.¹

Datenquellen

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Trial, RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

¹ Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wird die Suchstrategie nicht auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Population nicht wie definiert
Intervention	Elotuzumab 10 mg/kg KG in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema laut Fachinformation Elotuzumab)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)
Komparator	zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. 4.2.1):	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT
Studiendauer	nicht eingeschränkt	-
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte zunächst auf Studienebene. Anschließend wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als hoch oder niedrig eingestuft. Die Bewertung wird anhand der entsprechenden Bewertungsbögen vorgenommen und dokumentiert.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zVT werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30
 - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20
- Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20
- Verträglichkeit
 - UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Da nur eine Studie vorliegt, kann keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Ld) wird in der Studie ELOQUENT 2 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des als Add-On-Therapie eingesetzten monoklonalen Antikörpers Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Ld für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. Dieser basiert auf dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben bei gleichzeitiger Erhaltung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie einem guten Verträglichkeitsprofil.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich:

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,77 (95 %-KI: 0,61; 0,97), $p = 0,0257$. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Ld um 23 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in der eine Heilung in der Regel nicht erreicht werden kann. Die mediane Überlebenszeit in der E-Ld-Gruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; N.A.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Ld-Gruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25; N.A.)). Dies stellt vor dem Hintergrund der schwierigen Therapiesituation und dem Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Ld eine relevante Verbesserung dar.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab, der durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Therapiestandard Ld begründet ist.

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Morbidität)

Für den im Multiplen Myelom als patientenrelevant eingestuften Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,68 (95 %-KI: 0,56; 0,83), $p = 0,0001$ (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 32 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason deutlich gesenkt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit ist in der E-Ld-Gruppe mit 18,50 Monaten (95 %-KI: 16,46; 21,42) um 4,2 Monate länger als in der Ld-Gruppe (14,32 Monate (95 %-KI: 11,99; 15,97)). Diese Ergebnisse werden durch die überlegene Ansprechrate (ORR) in der E-Ld-Gruppe (78,5% vs. 65,5%) unterstützt, welche bei einem Odds Ratio von 1,94 (95 %-KI: 1,36; 2,77) einen signifikanten ($p=0,0002$) Vorteil gegenüber Lenalidomid und Dexamethason zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab in der Kategorie Morbidität basierend auf dem Vorteil im progressionsfreien Überleben und dem zugehörigen sehr kleinen p-Wert von 0,0001.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Für die patientenberichteten Endpunkte krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF) und Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason ist die Erhaltung des Gesundheitszustandes ähnlich zu Ld.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich der Differenz zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason ist die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten ähnlich zu Ld.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Elotuzumab werden vor dem Hintergrund der intravenösen Add-On-Therapiesituation mit einem erwarteten Anstieg der unerwünschten Ereignisse (z.B. Infusionsreaktionen) sowie einer subjektiven Wahrnehmung der Patienten aufgrund des engmaschigen Monitorings bewertet. In der Summe der UE Grad 3-4 wird zwar ein knapp signifikanter Unterschied zuungunsten von Elotuzumab festgestellt (HR 1,20 (95 %-KI: 1,00; 1,43), $p=0,0421$). Auf der Ebene der einzelnen Preferred Terms (PT) der UE Grad 3-4 (Inzidenz $\geq 5\%$) sind jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Bei den SUE und den Abbrüchen aufgrund von UE kann in der Summe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei der Effektschätzer bei den Abbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Elotuzumab ausgeprägt ist. Vor dem Hintergrund der nicht unterschiedlichen Entwicklung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität im Vergleich zu Ld wird die Verträglichkeit von Elotuzumab als unkritisch bewertet.

Anhand der Ergebnisse der Gesamtraten wird für die **UE Grad 3-4 ein geringerer Nutzen** angenommen, der sich auf PT-Ebene aber nicht bestätigt. In der Gesamtschau zeigen sich **keine Unterschiede bei den SUE und der Abbrüche aufgrund von UE**; dies relativiert die Ergebnisse der UE Grad 3-4.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität - Verlängerung der Überlebens		
Gesamtüberleben (OS)	0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – Verlängerung des progressionsfreien Überlebens		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität – krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität – gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliches UE ⁽¹⁾	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009	-
UE Grad 3-4	1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering, jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der <i>Preferred Terms</i>
Schwerwiegende UE (SUE)	1,12 (0,91; 1,36) p = 0,2758	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	0,84 (0,62; 1,14) p = 0,2543	Zusatznutzen nicht belegt
(1) In der Kategorie jegliches UE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt jegliches UE werden ergänzend dargestellt.		

Subgruppenanalysen

Der Zusatznutzen wird ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege bzw. Hinweise auf eine Interaktion. Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Elotuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation (vgl. 4.3.1.3.3). Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Elotuzumab, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Welchen Zusatznutzen besitzt Elotuzumab gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem Multiplen Myelom auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien?

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Die **Intervention** ist der monoklonale Antikörper Elotuzumab, welcher in der Dosierung 10 mg pro kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA [1] wie folgt definiert:

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason,
oder
- Bortezomib (als Monotherapie),
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason,
oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin.

Bristol-Myers Squibb folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß §6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.²

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet Multiples Myelom betrachtet. Diese umfassen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

² Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wird die Suchstrategie nicht auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien

	Nr.	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	1	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Elotuzumab
Intervention	2	Elotuzumab 10 mg/kg KG in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dosierungsschema laut Fachinformation Elotuzumab)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Elotuzumab
Komparator	3	zweckmäßige Vergleichstherapie (vgl. 4.2.1):	Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Es handelt sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsgespräch [1]
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
Studientyp	5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz.
Studiendauer	6	nicht eingeschränkt	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindestdauer nicht praktikabel ist
Publikationstyp	7	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Kongress-Poster	Die Kriterien des CONSORT Statements sind mehrheitlich zu erfüllen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen (siehe Anforderungen der VerfO).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 19.05.2016 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wird eine adaptierte Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche werden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Elotuzumab als Freitext- oder ggf. als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation oder den Komparator wird nicht vorgenommen, um eine möglichst breite Suche zu gewährleisten. Diese Aspekte werden in den Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) adressiert.

Eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wird nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 06.05.2016 eine Suche nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe beziehen sich ausschließlich auf Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Elotuzumab. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wird nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Experten unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wird durch Diskussion und eventuelle Hinzunahme eines 3. unabhängigen Experten aufgelöst und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als hoch oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Analyse sind auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.1 zusammenfassend dargestellt und in den Bewertungsbögen Anhang 4-F detailliert dokumentiert.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder geringerer Nutzen/ Zusatznutzen nicht belegt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [2].

Laut IQWiG kann aus nur einer Studie für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt [2]:

- Multizentrische Studie mit mindestens 10 Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert.
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d.h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

4.2.5 Informationssynthese und –analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 und Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von

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

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Elotuzumab wird eine randomisierte kontrollierte Studie zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die in der Studie ELOQUENT 2 behandelten Patienten umfassen erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom. Sie schließt Patienten ein, die ein bis drei Vortherapien erhielten und unter der letzten Therapie einen Progress zeigten. Für Patienten mit vorbehandeltem Multiplen Myelom sind verschiedene prognostische Faktoren bekannt. Ob diese Faktoren tatsächlich eine Auswirkung auf die untersuchten Endpunkte haben, kann in Subgruppenanalysen genauer untersucht werden. Details dazu sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Folgende Charakteristika und potentielle prognostische Faktoren werden zur Beschreibung der Studienpopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt:

- Demografische Charakteristika
 - Alter und Altersgruppe
 - Geschlecht
 - Ethnie („race“)
 - Ethnie („ethnicity“)
- Laborwerte
 - M-Protein im Serum
 - M-Protein im Urin
 - β -2-Mikroglobulin
- Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere
 - Anzahl lytischer Knochenläsionen
 - Plasmozytom
 - Myelomtyp
 - ISS Stage
 - Zeitraum von Diagnose zur Randomisierung
- Anzahl und Art der Vortherapie
 - Anzahl vorangegangener Therapien
 - Durchschnittliche Anzahl vorangegangener Regime in der systemischen Therapie
 - Anzahl vorangegangener Regime in der systemischen Therapie
 - Vorangegangene Therapien mit Immunmodulatorischen Substanzen (IMiD)
 - Vorangegangene nicht medikamentöse Therapien
 - Art des chirurgischen Eingriffs
 - Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapie

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [3].

Operationalisierung/Validität

Der Endpunkt OS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren („last known date alive“).

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und den Hazard Ratios werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bisher vorliegende Zeitintervalle dargestellt (1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate). Speziell für Immunonkologika wie Elotuzumab beschreiben Überlebensraten als zusätzliche Maßzahl zum Hazard Ratio sehr gut das mögliche Langzeitüberleben der Patienten.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von PFS lässt sich anhand mehrerer Kriterien ableiten, die im Folgenden kurz darlegt werden.

Leitlinien zu PFS im Multiplen Myelom

Anhand der Aussagen in führenden Leitlinien zum Multiplen Myelom [4-9] wird deutlich, dass sich an die Krankheitsprogression immer eine Therapieentscheidung anknüpft. Eine neue Therapie ist von hoher Relevanz für den Patienten, da die Optionen für neue weitere Therapien weniger werden und jedes neue Therapieregime mit einem neuen Nebenwirkungsprofil verbunden ist.

Neben den direkt mit der Progression einhergehenden Beschwerden für den Patienten und die Belastung, die aus dem Wissen um die fortschreitende Krebserkrankung entsteht, ist auch die

Aussicht auf oder der Beginn einer neuen Therapie für den Patienten ein relevantes Ereignis. Neben der psychischen Belastung, eventueller Arbeitsunfähigkeit, häufigen Arztbesuchen und Untersuchungen kommen auf den Patienten neue therapieassoziierte Nebenwirkungen zu, die offensichtlich patientenrelevant sind. Das IQWiG definiert patientenrelevant als „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann [...]“ [2]. Auch wenn PFS mittels Laborparametern ermittelt wird, ist PFS in der Indikation des Multiplen Myeloms im Outcome für den Patienten von hoher Relevanz.

Empfehlungen von Fachexperten

Neben den zitierten Leitlinien äußern sich ebenfalls Fachexperten zu der Patientenrelevanz von Endpunkten in der Indikation des Multiplen Myeloms.

Anderson et al. [10] formulieren zum Endpunkt Gesamtüberleben (overall survival – OS): „Nevertheless, there are significant barriers to using OS as an end point in MM [Multiple Myeloma], including confounding subsequent therapy and the long duration of follow-up necessary to observe the end point.“ (S.235). Für die Population der rezidierten, refraktären Patienten wird ausgeführt: „End points should include OR [overall response] (CR [complete response] plus PR [partial response] plus MR [minor response], versus stable disease), but duration of benefit, as reflected by duration of response, PFS [progression free survival] and OS, is vital.“ (S. 236)

Rajkumar et al. [11] fordern für Studien der Phase 3 folgende Endpunkte zu erfassen: „Regardless of the primary endpoint studies, all phase 3 studies should report overall survival, TTP (time to progression), PFS, duration of response (DOR), and if possible, time to next treatment (TNT), 5-year overall survival rate, and 10-year overall survival rate. (...) It is particularly important that both TTP and PFS be reported.“

Die Aussagen zeigen, dass das progressionsfreie Überleben in der Indikation des Multiplen Myeloms zum einen aufgrund der bedeutenden therapeutischen Implikationen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Zum anderen auch, dass PFS und OS gleichermaßen in klinischen Studien erhoben und zur Beurteilung des Arzneimittels herangezogen werden sollten.

Aussagen der Zulassungsbehörde zu PFS im Multiplen Myelom

Eine „Scientific Guideline“ für Arzneimittel zur Behandlung des Multiplen Myeloms ist nicht verfügbar. Der EPAR für Elotuzumab liefert jedoch Hinweise über die Vorgaben der Zulassungsbehörde zu Endpunkten. Dabei heißt es in der Nutzen-Risiko-Betrachtung im EPAR [12]: „For the E-Ld combination a relevant improvement in PFS is considered to be present, supported by (preliminary) OS data and improvement in ORR.“

Fazit

Diese Zusammenstellung zeigt, dass nicht nur nach Leitlinien [4-9] das ereignisfreie Überleben und die Krankheitsprogression (bzw. deren Abwesenheit) patientenrelevant sind.

Diese Einschätzung wird auch von Fachexperten [10, 11] und der europäischen Zulassungsbehörde [12] geteilt. PFS stellt in der Indikation Multiples Myelom somit einen patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität dar.

Operationalisierung/Validität

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die Progression wird vom verblindeten unabhängigen Review Komitee (IRC) auf Basis der Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-Kriterien) bestimmt.

PFS wird in der ELOQUENT 2 Studie auf zwei Arten operationalisiert. Beide Analysen beziehen alle randomisierten Patienten ein. Die Operationalisierungen sind im Studienbericht wie folgt dokumentiert:

- **Primäre Operationalisierung** im Studienbericht: es werden nur solche Ereignisse berücksichtigt, die vor oder zu Beginn einer nachfolgenden Therapie oder max. 10 Wochen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung auftraten.

Dazu werden folgende Patienten zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert

1. Patienten ohne Ereignis (kein Progress oder Tod)
2. Patienten ohne post-Baseline (keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie)
3. Patienten mit einem Ereignis (Progress oder Tod) nach Beginn einer nachfolgenden Therapie
4. Patienten mit einem Ereignis nach mehr als 10 Wochen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung

- **Sekundäre Operationalisierung** im Studienbericht: Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse werden alle verfügbaren Informationen berücksichtigt, d.h. ausschließlich die ersten beiden Zensierungsregeln finden Anwendung.

Im vorliegenden Nutzendossier wird die im Studienbericht als sekundär bezeichnete Operationalisierung als Hauptanalyse dargestellt. Das entspricht den Anforderungen der Zulassungsbehörde und der Darstellung im European Public Assessment Report (EPAR). Die im Studienbericht als primär bezeichnete Operationalisierung wird im Nutzendossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegt der patientenrelevante Endpunkt PFS keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)*Patientenrelevanz*

Die therapeutische Veränderung krankheitsbedingter Schmerzen (Details vgl. Operationalisierung) während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short Form*) wurde bereits in anderen onkologischen Nutzenbewertungsverfahren (bspw. Abirateronacetat [13]) zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der Morbidität verwendet.

Operationalisierung/Validität

Krankheitsbedingte Schmerzen wurden in der Studie ELOQUENT 2 anhand des BPI-SF untersucht, der die Schmerzintensität (stärkste und geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden, sowie der durchschnittliche und der momentane Schmerz) und die Beeinträchtigung durch Schmerz im Alltag (Allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Normale Arbeit/ Belastbarkeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf, Lebensfreude) erfasst. Beim BPI-SF handelt es sich um einen reliablen und validen Patientenfragebogen [14], der indikationsübergreifend – darunter auch im Multiplen Myelom [15] – zum Einsatz kommt [16].

Krankheitsbedingte Symptome - EORTC QLQ-C30*Patientenrelevanz*

Die therapeutische Veränderung krankheitsbedingter Symptome (Details vgl. Operationalisierung) während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - CoreModule 30*) wurde bereits in zahlreichen onkologischen Nutzenbewertungsverfahren (bspw. Afatinib (D-082) [17] und Pomalidomid (D-193) [18]) zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der Morbidität verwendet.

Operationalisierung/Validität

Krankheitsbedingte Symptome werden in der Studie ELOQUENT 2 anhand der drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) sowie 6 Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) des EORTC QLQ-C30 erfasst. Es handelt sich dabei um einen reliablen und validen Patientenfragebogen [19], der auch für das Multiple Myelom validiert ist [20].

Krankheitsbedingte Symptome - EORTC QLQ-MY20*Patientenrelevanz*

Die therapeutische Veränderung krankheitsbedingter Symptome (Details vgl. Operationalisierung) während bzw. durch eine Arzneimitteltherapie stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der in der vorliegenden Studie verwendete myelomspezifische Fragebogen EORTC QLQ-MY20 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Multiple Myeloma Module*) wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (bspw. Pomalidomid (D-193) [18]) zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der Morbidität beim Multiplen Myelom herangezogen.

Operationalisierung/Validität

Krankheitsbedingte Symptome werden anhand der zwei Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung ausgewertet. Der Fragebogen EORTC QLQ-MY20 ist in dieser Indikation etabliert und besitzt eine hohe Validität und Reliabilität [21].

Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30****Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Der in der vorliegenden Studie verwendete onkologiespezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (bspw. Pomalidomid (D-193) [18]) zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Operationalisierung/Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ELOQUENT 2 anhand der globalen Gesundheitsskala und 5 funktionalen Skalen (Physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, kognitive Funktion) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Es handelt sich dabei um einen reliablen und validen Patientenfragebogen [19], der auch für das Multiple Myelom validiert ist [20].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-MY20

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Der in der vorliegenden Studie verwendete myelomspezifische Fragebogen EORTC QLQ-MY20 wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (bspw. Pomalidomid (D-193) [18]) zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Operationalisierung/Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der zwei Skalen Zukunftsperspektiven und Körperbild ausgewertet. Der Fragebogen EORTC QLQ-MY20 wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von Myelom-Patienten entworfen. Er ist in dieser Indikation etabliert und besitzt eine hohe Validität und Reliabilität [21].

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Die Schwere und Häufigkeit von UE sind ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 60 Tage nach Ende der Behandlung auftreten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Dabei werden die Ergebnisse zu jeglichen UE lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung der Verträglichkeit der Therapie herangezogen, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind. Die Hauptanalyse erfolgt auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsgruppen adäquat zu berücksichtigen.

Zur transparenten Darstellung der Verträglichkeit von Elotuzumab werden unerwünschte Ereignisse auf Ebene der nach MedDRA codierten Preferred Terms (PT) dargestellt. Da es sich bei Elotuzumab um eine intravenöse Add-On-Therapie handelt, die in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein verglichen wird, werden dabei nur solche UE vom Grad 3-4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE dargestellt, die in einem der beidem Behandlungsgruppen eine Häufigkeit von $\geq 5\%$ aufweisen. Die dargestellten unerwünschten Ereignisse, die einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 5 Prozentpunkten aufweisen, werden im Detail diskutiert und anschließend als bedeutsam oder nicht bedeutsam klassifiziert. Diesem Schwellenwert liegt das Vorgehen in der Nutzenbewertung zu Regorafenib (D-077) zugrunde [22].

Aufgrund der eingeschränkten direkten Patientenrelevanz der jeglichen unerwünschten Ereignisse werden nur solche mit einer Häufigkeit von mindestens 10% dargestellt und ein Schwellenwert von 10 Prozentpunkten verwendet.

Das beschriebene Vorgehen nur solche UE auf PT-Ebene zu diskutieren, die sich mit 5 bzw. 10 Prozentpunkten von der Ld-Gruppe unterscheiden, ermöglicht die fokussierte Bewertung des Nebenwirkungsprofils von Elotuzumab; das durch die Erkrankung und die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason verursachte „Grundrauschen“ wird ausgeblendet.

Die unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene werden analog zur Darstellung im Studienbericht nur mittels Inzidenzen dargestellt. Aufgrund der Vielzahl an PTs und der teils kleinen Anzahl an Ereignissen wurden keine Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten mit zugehörigen Effektschätzern durchgeführt. Eine explorative Abschätzung des Unterschiedes

zwischen den Behandlungsgruppen wird durch die Darstellung des numerischen Unterschiedes der Inzidenzen ermöglicht.

Zusätzliche Analysen zu Arzneimittelnebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse (UE) in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Die Kodierung der UE wird gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier

Die Art der Analyse und Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier ist in nachstehender Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Operationalisierung und Analyse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Zeit bis zum Tod	<ul style="list-style-type: none"> - Hazard Ratio (HR) - Mediane Überlebenszeit - absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit, sofern verfügbar - Kaplan-Meier-Kurve
	OS-Raten nach 1, 2 und 3 Jahren	- Analysen anhand des KM-Schätzers
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Zeit bis zum Ereignis (Progress/ Tod)	<ul style="list-style-type: none"> - Hazard Ratio (HR) - Mediane Zeit bis zum Progress - absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit, sofern verfügbar - Kaplan-Meier-Kurve
	Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression • Zeit bis zum Tod 	<ul style="list-style-type: none"> - Hazard Ratio (HR) - absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Progress (AD)
	PFS-Raten nach 1, 2 und 3 Jahren	- Analysen anhand des KM-Schätzers
BPI-SF Schmerzintensität bei <ul style="list-style-type: none"> - stärkstem, - geringstem, - durchschnittlichem - momentanem Schmerz - Ø aus 4 Schmerzbeeinträchtigung bzgl. <ul style="list-style-type: none"> - Allgemeine Aktivität - Stimmung - Gehvermögen - Normale Arbeit/ Belastbarkeit - Beziehung zu anderen Menschen - Schlaf - Lebensfreude - Ø aus 7 	Mittelwertdifferenz (MMRM)	Mittelwertdifferenz mittels <ul style="list-style-type: none"> - LSMeans - Hedges'g
	Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes	Hazard Ratio (HR) Zeit bis zur Verschlechterung um 30%; dies entspricht einer Verschlechterung von 3 Punkten auf der numerischen Schmerz-Skala mit 11 Ausprägungen

QLC-C30 3 Symptomskalen - Fatigue - Übelkeit und Erbrechen - Schmerz Einzelsymptome - Dyspnoe - Schlaflosigkeit - Appetitlosigkeit - Obstipation - Diarrhoe - Finanzielle Schwierigkeiten	Mittelwertdifferenz (MMRM)	Mittelwertdifferenz mittels - LSMeans - Hedges'g
	Zeit bis zur Verschlechterung	Hazard Ratio (HR) Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten
QLC-MY20 - Krankheitssymptome - Nebenwirkungen der Behandlung	Mittelwertdifferenz (MMRM)	Mittelwertdifferenz mittels - LSMeans - Hedges'g
	Zeit bis zur Verschlechterung	Hazard Ratio (HR) Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten
Lebensqualität		
QLC-C30 1 Globale Gesundheitsskala Funktionale Skalen - Physische Funktion - Rollenfunktion - Emotionale Funktion - Soziale Funktion - Kognitive Funktion	Mittelwertdifferenz (MMRM)	Mittelwertdifferenz mittels - LSMeans - Hedges'g
	Zeit bis zur Verschlechterung	Hazard Ratio (HR) Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten
QLC-MY20 - Zukunftsperspektiven - Körperbild	Mittelwertdifferenz (MMRM)	Mittelwertdifferenz mittels - LSMeans - Hedges'g
	Zeit bis zur Verschlechterung	Hazard Ratio (HR) Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten
Verträglichkeit/ Sicherheitsprofil		
Unerwünschte Ereignisse	- Gesamtrate UE - UE Grad 3-4 - schwerwiegende UE (SUE) - Therapieabbruch wegen UE	Zeit bis zum ersten Event (Hazard Ratio, Kaplan-Meier-Kurve)

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Analysen

Mortalität (OS), Morbidität (PFS), unerwünschte Ereignisse (UE)

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wird ein zweiseitiger log-rank-Test stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata (Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit Immunmodulatorischen Substanzen (IMiD)) verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach Randomisierungs-Strata ermittelt.

Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten (1, 2 und 3 Jahre) mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KIs) werden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Sofern verfügbar, wird die absolute Differenz (AD) der medianen Überlebenszeit in Monaten angegeben (Elotuzumab/Lenalidomid/Dexamethason minus Komparator).

Die Verwendung von zeitadjustierten Analysen ist aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in den jeweiligen Behandlungsgruppen (Abschnitt 4.3.1.2.1) notwendig. In der Studie ELOQUENT 2 werden die Patienten im Elotuzumab-Arm durchschnittlich 5 Monate länger als im Vergleichsarm behandelt. Die längere Behandlungsdauer und damit verbunden auch die längere Beobachtungszeit für UE sind größtenteils durch den früheren Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression im Vergleichsarm bedingt. Ginge man nicht so vor, würde das wirksamere Medikament ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE benachteiligt werden.

Diese adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Vergleichsarm in der Onkologie in Form der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses findet sich z.B. im Beschluss des G-BA zu Nivolumab (D-184) [23] bei der Bewertung der Verträglichkeit.

Als Zusatzanalyse des Endpunktes PFS werden für den Endpunkt ORR die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und absolute Risikoreduktion (ARR) jeweils inkl. Konfidenzintervalle mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenzel-Methode ermittelt. Dabei wird nach den Randomisierungs-Strata adjustiert. Der Signifikanztest wird für das OR mit dem Cochran-Mantel-Haenzel-Test durchgeführt. Erläuterungen zum Endpunkt ORR finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF), Krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte verwendet.

Es werden Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI ermittelt. Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Elotuzumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - [3 / (4 * (N_{\text{Elo}} + N_{\text{Komparator}} - 2) - 1)]$ multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [2].

Die Zeit bis zur Verschlechterung wird zusätzlich zur oben beschriebenen Hauptanalyse als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Erläuterungen dazu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

4.2.5.2.5 Analysierte Patientenpopulation

- Randomisierte Patienten (ITT-Population): Alle in die Studie eingeschlossene und randomisierte Patienten
- Behandelte Patienten: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Patientencharakteristika beruht auf der randomisierten Population (ITT-Population). Dabei werden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden – unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

Die Endpunkte der Verträglichkeit und mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Auswertungen (begleitende Behandlung, Folgetherapien, usw.) beruhen auf der Population der behandelten Patienten. Dabei werden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in der sie tatsächlich behandelt wurden.⁶

⁶ In der Studie ELOQUENT 2 wurde ein Patient in die Interventionsgruppe (Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; E-Ld) randomisiert, aber in der Kontrollgruppe (Lenalidomid und Dexamethason; Ld) behandelt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine RCT vor; eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Alle hier beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden nur für die jeweilige Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

In der primären Analyse des Studienberichts wird ein Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β_2 -Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD (jeweils laut IVRS) verwendet. Es wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Stratifizierungsmerkmale via CRF

In einer Sensitivitätsanalyse werden die im Zuge der Baseline-Erhebung via Case Report Form (CRF) erfassten Strata verwendet.

Unstratifiziertes Modell

In zwei weiteren Sensitivitätsanalysen werden unstratifizierte Cox-Modelle verwendet. In einem Fall wird nach den o.g. Randomisierungs-Strata adjustiert. Im anderen Fall wird ganz auf Kovariate verzichtet.

Multivariates Modell

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden zusätzliche, präspezifizierte potentielle prognostische Faktoren aus Baselinecharakteristika als zusätzliche Kovariaten berücksichtigt. Dies sind: Alter (< 75 , ≥ 75), Geschlecht, ECOG Status, vorangegangene Stammzelltransplantation, Myelom-Risiko, Zeit seit der Erstdiagnose, Kreatinin-Clearance und LDH.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

Objektive Ansprechrate (ORR)

Das Ansprechen auf eine immunologische Therapie (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission) gibt aus klinischer Sicht Auskunft über die tumortoxische Wirksamkeit der eingesetzten Substanz. Sie beeinflusst somit – ähnlich wie PFS – die patientenrelevante Therapieentscheidung. ORR stellt einen Teil des Co-primären Endpunktes der zugrunde liegenden Studie dar.

Patienten mit einem objektiven Ansprechen sind Patienten, die ein partielles (partial response, PR) oder besseres Ansprechen gezeigt haben. Das Ansprechen wird vom verblindeten unabhängigen Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien bewertet.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als die Anzahl von Patienten mit mindestens partiellem Ansprechen geteilt durch die randomisierten Patienten im jeweiligen Studienarm. In der primären Analyse des Studienberichts werden nur solche Patienten berücksichtigt, für die zum Zeitpunkt des Studienendes eine bestätigte Bewertung des Ansprechens vorlag. In einer Sensitivitätsanalyse des Studienberichts wurden alle Patienten mit einem Ansprechen vor oder zu Beginn einer Folgetherapie berücksichtigt.

Neben der Analyse von ORR werden zusätzlich auch die Häufigkeiten des besten Ansprechens dargestellt. Da es sich um eine Zusatzanalyse handelt, werden keine Subgruppenergebnisse für ORR dargestellt.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit

Zusatzanalyse 1: Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen wichtigen Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie dar und werden daher von BMS als wichtige Zusatzanalyse zur ergänzenden Beschreibung des Sicherheitsprofils angesehen. Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt.

Zusatzanalyse 2: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll waren drei unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert:

- Infusionsreaktionen
- UE im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion
- Sekundäre maligne Tumorerkrankungen

Für diese werden die Häufigkeiten des Auftretens in den beiden Behandlungsgruppen gegenübergestellt.

Ergänzende Information: Inzidenz von Anti-Elotuzumab-Antikörpern

In der Studie ELOQUENT 2 wurde die Bildung von Anti-Elotuzumab-Antikörpern (anti-drug antibody, ADA) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung untersucht. Im Verlauf der Studie wurden zu definierten Zeitpunkten Serumproben genommen und auf das Vorhandensein von Anti-Elotuzumab-Antikörpern mit Hilfe eines validierten Immunoassays in einem Zentrallabor untersucht. ADA-positive Serumproben wurden in einem validierten zellbasierten Assay auf das Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (neutralising antibodies, nAb) getestet.

Im Dossier werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Anti-Elotuzumab-Antikörpern und neutralisierenden Anti-Elotuzumab-Antikörper dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität

In Ergänzung zur Hauptanalyse (unter Verwendung des MMRM) wird die Zeit bis zur Verschlechterung mittels eines unstratifizierten Cox-Modells (mit Wert zu Studienbeginn als fester Effekt) ausgewertet. Die Verwendung zeitadjustierter Analysen ist aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den jeweiligen Behandlungsgruppen den Responderanalysen mit naiven Raten vorzuziehen. Zudem wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eher von einer Verschlechterung als von einer Verbesserung der Symptomatik ausgegangen (vgl. andere onkologische Verfahren wie z.B. Nintedanib [24]).

Für den jeweiligen Fragebogen werden validierte Schwellenwerte in Form von *minimal important difference* (MID) oder sonstige etablierte Schwellenwerte verwendet. Ein in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung festgestellter statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist als klinisch relevant zu werten.

EORTC QLQ-30 und EORTC QLQ-MY20

Beim EORTC QLQ-C30 wird eine Differenz von mindestens 10 Punkten (auf der 0-100 Skala) als klinisch relevante Veränderung (MID) angesehen [25]. Für das Myelom-Modul dieses Fragebogens (EORTC QLQ-MY20) wird die gleiche MID angenommen. Dies geschieht in Anlehnung an andere onkologische Nutzenbewertungsverfahren (z.B. Nintedanib), in denen die MID des Hauptmoduls ebenfalls für das indikationsspezifische Modul anerkannt wurde [24]. Auch im Beratungsgespräch zu Elotuzumab wurde dieses Vorgehen vom G-BA als plausibel bewertet [1].

Für die einzelnen Skalen werden Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung präsentiert, die auf der MID von 10 Punkten basiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei als klinisch relevant zu werten.

BPI-SF

Für das Merkmal des stärksten Schmerzes (als ein Item der Schmerzintensität) wird eine Veränderung um 30% als klinisch relevant angesehen. Dies entspricht einer Veränderung von 3 Punkten auf der numerischen Schmerz-Skala mit 11 Ausprägungen [26]. Es wird für den stärksten Schmerz eine Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung präsentiert, die auf der MID von 3 Punkten basiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist dabei als klinisch relevant zu werten.

Für die übrigen Items des BPI-SF werden keine Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung vorgenommen, da hierfür keine MID existiert.

Weitere Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten PFS und ORR sind im Studienbericht aufgeführt [27]. Bei allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen können die Ergebnisse der Primäranalyse des Studienberichts bestätigt und die Robustheit nachgewiesen werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Im Studienprotokoll sind umfangreiche Subgruppenanalysen a priori für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit definiert. Dabei handelt es sich um Subgruppenmerkmale in folgenden Kategorien (Details vgl. Tabelle 4-5):

- Demografische Charakteristika
- Laborwerte
- Prognosefaktoren/Krankheitsschwere
- Anzahl und Art der Vortherapie
- Ansprechen in der Studie

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können, werden fünf weitere Subgruppen mit anderen Trennpunkten ergänzt:

- Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. >65 - < 75 Jahre vs. > 75 Jahre)
- Ethnie II (weiß vs. andere)
- Region II (Europa vs. andere)
- Vorangegangene Therapie mit IMiD II (keine vs. ausschließlich IMiD oder andere)
- Myelom Risiko II (hoch vs. niedrig oder normal)

Die folgende Übersicht (Tabelle 4-5) zeigt alle a priori geplanten und post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-5: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkten

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität (OS) Morbidität (PFS)	Verträglichkeit (UE)	BPI-SF EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20
Demografische Charakteristika				
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	post hoc	post hoc
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc	post hoc
Altersgruppe III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ > 65 - < 75 Jahre ▪ > 75 Jahre 	post hoc	a priori geplant	n.d.
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Ethnie I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.
Ethnie II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc	n.d.
Region I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europäische Union ▪ Nord-Amerika ▪ Japan ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Region II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa ▪ andere 	post hoc	post hoc	n.d.

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

Baseline Charakteristika (Laborwerte)					
Baseline β 2 Mikroglobulin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3,5mg/L ▪ \geq 3,5mg/L 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Baseline Kreatinin-Clearance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 60ml/min ▪ \geq 60ml/min 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Baseline LDH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 300IU/L ▪ \geq 300IU/L 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere					
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-1 ▪ 2 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.	
ISS Stage	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I ▪ II ▪ III 	a priori geplant	n.d.	post hoc	
Myelom Risiko I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch ▪ niedrig ▪ normal 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.	
Myelom Risiko II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch ▪ niedrig oder normal 	post hoc	post hoc	n.d.	
Zytogenetische Abnormalitäten; FISH-Analyse nach:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ del 17p ▪ 1 q21 ▪ t(14; 16) ▪ t(4; 14) ▪ t(14; 20) ▪ del 13 ▪ hypodiploidy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.

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

Zeit seit der Erstdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < Median ▪ ≥ Median 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Extramedulläres Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Anzahl und Art der Vortherapie				
Anzahl vorangegangener Therapien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2 ▪ 3 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.
Vorangegangene Therapie mit IMiD I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine ▪ ausschließlich IMiD ▪ andere 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit IMiD II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine ▪ ausschließlich IMiD oder andere 	post hoc	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit Lenalidomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Ansprechen auf die vorangegangene Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-Ansprechen ▪ Rückfall ▪ unbekannt 	a priori geplant	n.d.	n.d.

UE = Unerwünschte Ereignisse

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IVRS = Interactive Voice Response System; ISS = International Staging System; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen LDH = Laktatdehydrogenase;

Myelom Risiko =

hoch: ISS Stufe II oder III und t(4;14) oder del/17p) Abnormalitäten

niedrig: ISS Stufe I oder II und Abwesenheit von t(4;14), del/17p) und 1q21 Abnormalitäten und Alter < 55 Jahre

normal: weder hohes noch niedriges Myelom Risikos (Merkmale treffen bei ausreichender Datenlage nicht zu)

n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc durchgeführt);

4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen

Für den Vergleich der beiden Behandlungen innerhalb von Subgruppen der Patienten werden die nachstehend beschriebenen Methoden verwendet.

Time-to-event-Analysen

Mortalität (OS), Morbidität (PFS), unerwünschte Ereignisse

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungen für die verschiedenen Subgruppen wird ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Kovariaten verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF), Krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Studienbeginn, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Typ-III-F-Test für feste Effekte für den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als Interaktionstest verwendet.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt. Zusätzlich werden in einer separaten Spalte die Interaktions-p-Werte des jeweiligen Tests dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Das IQWiG sieht einen Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation, einen Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation an[2].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind jedoch eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen.

So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wird und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein Signifikanzniveau von 0,2 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 20 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Hinweis auf Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Des Weiteren ist die eingeschlossene Studie ELOQUENT 2 nicht dahingehend gepowert, um die Überlegenheit von Elotuzumab gegenüber dem Studienkomparator in den Subgruppen aufzudecken [2, 27]. Zudem wurde nur für wenige Subgruppenmerkmale stratifiziert randomisiert. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Die Darstellung und Interpretation von Effekten, die in den Subgruppen beobachtet werden, erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden nur dann Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,2 ist. In diesem Fall sind die oben beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁵.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

¹⁴ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudies (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer *	Therapiearme
ELOQUENT 2 (CA204004)	ja	ja	abgeschlossen**	06/2011-09/2014; Follow up und OS-Follow-up dauert an	Elotuzumab 10 mg/kg wöchentlich in C1&C2, Q2W ab C3 + Ld ^a vs. Ld ^b
HuLuc63-1703	ja	nein	abgeschlossen**	Phase 1b: 08/2008-12/2013 Phase 2: 01/2010-01/2014 Follow up dauert an	Phase 1b: Elotuzumab 5 vs. 10 vs. oder 20 mg/kg jeweils wöchentlich in C1&C2, Q2W ab C3 + Ld ^a Phase 2: Elotuzumab 10 vs. 20 mg/kg jeweils wöchentlich in C1&C2, Q2W ab C3 + Ld ^a

* First Patient First Visit (FPFV) – Last Patient Last Visit (LPLV)
**Finale Studienberichte liegen vor, einige Patienten befinden sich noch in Behandlung oder im Follow Up.
Q2W = alle zwei Wochen, C = Zyklus
Ld = Lenalidomid und Dexamethason
Bd = Bortezomib und Dexamethason
a: Lenalidomid 25 mg oral täglich an Tagen 1-21; Dexamethason 40 mg oral wöchentlich (in Wochen ohne Elotuzumab-Gabe) oder 8 mg IV+28 mg oral (in Wochen mit Elotuzumab-Gabe)
b: Dexamethason 40 mg oral wöchentlich

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 wurden am 19.05.2016 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HuLuc63-1703	A3: Komparator entspricht nicht der zVT

Die Studie HuLuc63-1703 stellt eine Dosisfindungsstudie dar und wird deshalb nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

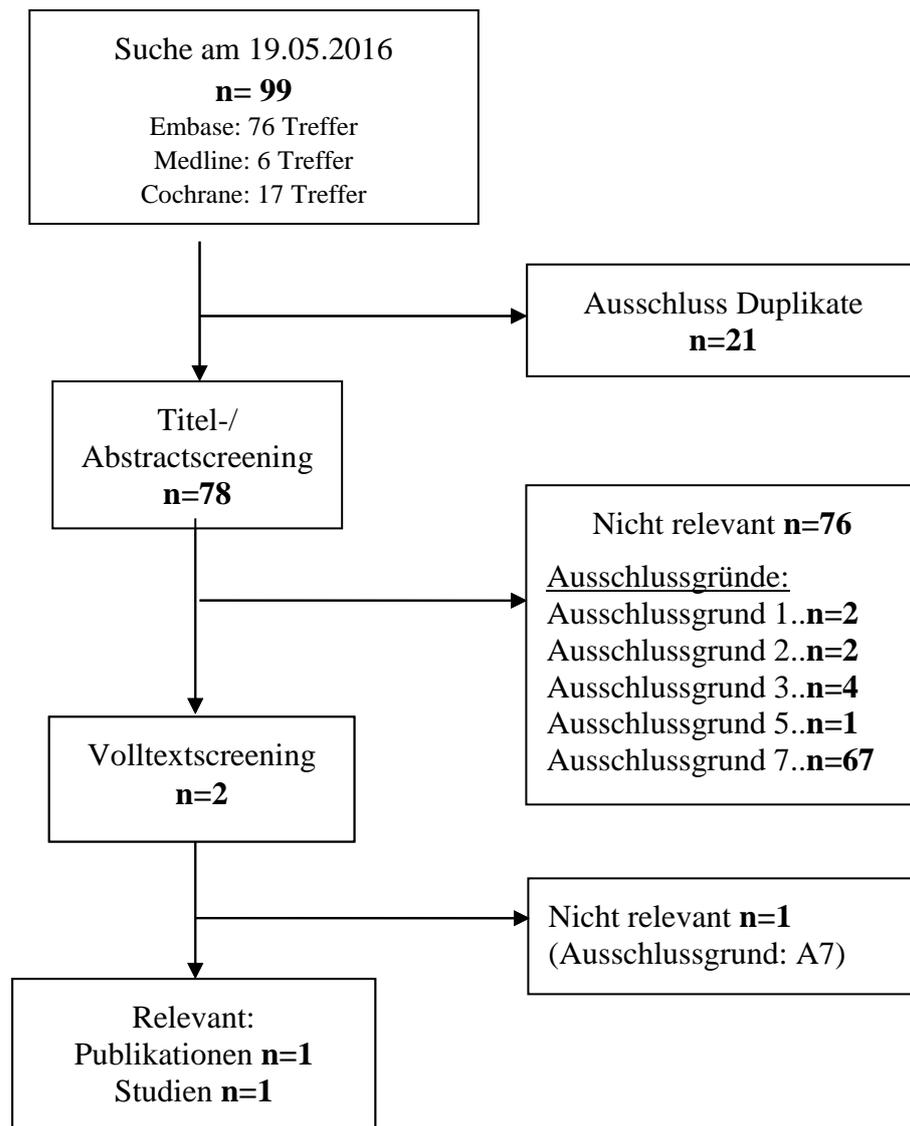


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 19.05.2016. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab 99 Treffer, davon waren 21 Dublikate. Die verbleibenden 78 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 76 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe vgl. Abbildung 1). Nach Sichtung der verbleibenden 2 Publikationen im Volltext wurde eine Studie aufgrund des Ausschlussgrundes 7 ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation zur Zulassungsstudie ELOQUENT 2 wurde als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ELOQUENT 2 (CA204004)	NCT01239797 clinicaltrials.gov [28] ICTRP [29] EU-CTR [30] PharmNet.Bund [31]	ja	ja	abgeschlossen*
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. *Finale Studienberichte liegen vor, einige Patienten befinden sich noch in Behandlung oder im Follow Up.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 06.05.2016 durchgeführt. Bei der als relevant identifizierten Studie handelt es sich um die Zulassungsstudie ELOQUENT 2.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ELOQUENT 2 (CA204004)	ja	ja	nein	ja [27, 32]	NCT01239797 clinicaltrials.gov [28] ICTRP [29] EU-CTR [30] PharmNet.Bund [31]	ja [33]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patienten- relevante sekundäre Endpunkte
ELOQUENT 2 (CA204004)	RCT, open-label, parallel, multizentrisch	Patienten mit diagnostiziertem Multiplen Myelom und 1-3 Vorbehandlungen ¹⁶ ; ≥ 18 Jahre; ECOG PS ≤ 2	Elotuzumab+Ld (n=321) Ld (n=325)	Ergebnisgesteuert (Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Studienabbruch); Nachbeobachtung ebenfalls ergebnisgesteuert (Tod) <u>Elotuzumab+Ld</u> <i>Behandlungsdauer:</i> Ø 20,27 (<0,1 - 46,5) Monate <i>Beobachtungsdauer</i> (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 28,56 (0,5 - 47,1) Monate <u>Komparator (Ld)</u> <i>Behandlungsdauer:</i> Ø 15,44 (<0,1 - 44,9) Monate <i>Beobachtungsdauer</i> (Behandlung und Nachbeobachtung): Ø 26,29 (0,2 - 46,0) Monate	168 Zentren in USA, Kanada, Japan, Australien, Europa 06/2011 - 09/2014 Follow up und OS- Follow-up dauert an Interimsanalyse PFS (inkl. aller EP außer OS): 29.10.2014 Interimsanalyse OS: 29.10.2015	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> PFS und ORR; <u>sekundäre Endpunkte:</u> OS, BPI-SF; <u>weitere patienten- relevante Endpunkte:</u> UE, UE Grad 3-4, SUE, Therapieab- bruch wegen UE, PFS-Raten, OS-Raten, EORTC QLQ- C30, EORTC QLQ-MY20
<p>ORR= Objective Response Rate, PFS=Progressionsfreies Überleben, OS=Gesamtüberleben, BPI-SF=Brief Pain Inventory-Short Form, LPLV=Last Patient Last Visit Datenschnitt: 29.10.2015</p>						

¹⁶ Es wurden 2 Patienten mit mehr als 3 Vorbehandlungen in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Elotuzumab 10 mg/kg IV wöchentlich in Zyklus 1 & 2, alle zwei Wochen ab dem 3. Zyklus</p> <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg oral täglich an Tagen 1-21</p> <p>+</p> <p>Dexamethason wöchentlich 40 mg oral (in Wochen ohne Elotuzumab-Gabe oder 8 mg IV¹⁷+28 mg oral (in Wochen mit Elotuzumab- Gabe)</p>	<p>Lenalidomid 25 mg oral täglich an Tagen 1-21</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg oral wöchentlich</p>	<p><u>Gestattete Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thromboseprophylaxe (z.B. mit Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin, Vitamin-K-Antagonisten) <p><u>Prämedikation vor jeder Elotuzumab-Gabe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason (8mg intravenös), H1-Blocker (Diphenhydramin 25–50 mg oral oder intravenös), H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oral oder intravenös), sowie Paracetamol (650–1000 mg oral) <p><u>Empfohlene Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Infusionsreaktionen: IV-Steroide, H1-Blocker, H2-Blocker, Paracetamol oder Leukotrienrezeptor-Blocker, • wenn indiziert: Sauerstoffinhalation, Adrenalin, Bronchodilatoren, orale antivirale und antimikrobielle Prophylaxe, Antiemetika oder Bisphosphonate <p><u>Nicht gestattete Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • andere systemische Myelomtherapien • dauerhafte Anwendung von Steroiden • andere therapeutische oder diagnostische Maßnahmen ohne Absprache mit dem Sponsor

¹⁷ IV-Gabe als Prämedikation vor der Elotuzumab-Infusion.

Im Gegensatz zu der oralen Dexamethason-Gabe 3-24 Stunden vor der Elotuzumab-Infusion, findet die IV-Gabe erst kurz vor der Elotuzumab-Infusion statt (45-90 Minuten). So wird gewährleistet, dass der Dexamethason-Spiegel zur Elotuzumab-Infusion ausreichend hoch ist. Da IV-Dexamethason eine um 25% höhere Bioverfügbarkeit („area under the curve“) besitzt [34], entspricht die kombinierte Gabe von 28 mg oral und 8 mg i.v. der Wirkung von 40 mg oral verabreichtem Dexamethason.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen laut CRF – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	ELOQUENT 2 (CA204004)	
	E-Ld n=321	Ld n=325
Demografische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
Mittelwert	66,2	65,3
Median	67,0	66,0
Min; Max	37; 88	38; 91
Standardabweichung	9,34	10,26
Altersgruppe [n (%)]		
< 65	134 (41,7)	142 (43,7)
≥ 65 – < 75	119 (37,1)	122 (37,5)
≥ 75	68 (21,2)	61 (18,8)
Geschlecht [n (%)]		
männlich	192 (59,8)	193 (59,4)
weiblich	129 (40,2)	132 (40,6)
Ethnie („race“) [n (%)]		
weiß	264 (82,2)	280 (86,2)
asiatisch	33 (10,3)	31 (9,5)
schwarz/afroamerikanisch	13 (4,0)	10 (3,1)
amerik. Indianer/Alaska	0	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	1 (0,3)	0
Andere	9 (2,8)	4 (1,2)
nicht berichtet	1 (0,3)	0
Ethnie („ethnicity“) [n (%)]		
Spanisch oder lateinamerikanisch	5 (1,6)	1 (0,3)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	28 (8,7)	33 (10,2)
nicht berichtet	288 (89,7)	291 (89,5)
Laborwerte		
M-Protein im Serum		
Mittelwert	23,9	25,1
Median/	21,0	23,0
Min; Max	0; 77	0; 78
Q1; Q3	12,0; 35,0	14,0; 35,0
Standardabweichung	16,21	15,41

M-Protein im Urin ⁽¹⁾		
Mittelwert	0,401	0,414
Median	0,020	0,020
Min; Max	0,00; 12,13	0,00; 9,01
Q1; Q3	0,000; 0,230	0,000; 0,360
Standardabweichung	1,0969	0,9253
β-2-Mikroglobulin ⁽²⁾		
< 3,5mg/L	173 (53,9)	179 (55,1)
≥ 3,5mg/L	147 (45,8)	146 (44,9)
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere		
Anzahl lytischer Knochenläsionen		
0	107 (33,3)	97 (29,8)
1-3	47 (14,6)	47 (14,5)
>3	162 (50,5)	177 (54,5)
Unbekannt	0	1 (0,3)
Nicht berichtet	5 (1,6)	3 (0,9)
Plasmozytom		
Ja	22 (6,9)	36 (11,1)
Nein	241 (75,1)	226 (69,5)
Unbekannt	0	2 (0,6)
Nicht berichtet	58 (18,1)	61 (18,8)
Myelomtyp		
IGG	218 (67,9)	234 (72,0)
IGA	69 (21,5)	62 (19,1)
IGM	1 (0,3)	1 (0,3)
IGD	3 (0,9)	5 (1,5)
Leichtkettenkrankheit	27 (8,4)	20 (6,2)
Biklonale Myelome	2 (0,6)	3 (0,9)
Nicht klassifiziert	1 (0,3)	0
ISS Stage		
I	141 (43,9)	138 (42,5)
II	102 (31,8)	105 (32,3)
III	66 (20,6)	68 (20,9)
Nicht berichtet	12 (3,7)	14 (4,3)
Zeitraum von Diagnose zur Randomisierung [Monate]		
Mittelwert	52,05	50,61
Median	41,63	41,89
Min; Max	3,6; 208,1	0,9; 194,3

Q1; Q3	24,18; 67,52	24,80; 63,15
Standardabweichung	38,133	36,286
Anzahl und Art der Vortherapie		
Anzahl vorangegangener Therapien		
1	151 (47,0)	159 (48,9)
2 oder 3	170 (53,0)	166 (51,1)
Durchschnittliche Anzahl vorangegangener Regime in der systemischen Therapie		
Median	2,0	2,0
Min; Max	1; 4	1; 4
Anzahl vorangegangener Regime in der systemischen Therapie		
1	151 (47,0)	159 (48,9)
2	118 (36,8)	114 (35,1)
3	51 (15,9)	51 (15,7)
>3	1 (0,3)	1 (0,3)
Vorangegangene Therapien mit IMiD		
Keine	155 (48,3)	151 (46,5)
Nur Thalidomid	150 (46,7)	153 (47,1)
Andere	16 (5,0)	21 (6,5)
Vorangegangene nicht medikamentöse Therapien		
Stammzelltransplantation	167 (52,0)	185 (56,9)
Strahlentherapie	90 (28,0)	61 (18,8)
Chirurgischer Eingriff	36 (11,2)	35 (10,8)
Art des chirurgischen Eingriffs		
Kyphoplastie	4 (1,2)	10 (3,1)
Orthopädische Chirurgie	23 (7,2)	17 (5,2)
Debulking Chirurgie	3 (0,9)	2 (0,6)
Andere	10 (3,1)	7 (2,2)
Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapie		
Nicht-Ansprechen	113 (35,2)	114 (35,1)
Rückfall	207 (64,5)	211 (64,9)
unbekannt	1 (0,3)	0
<p>IG = Immunglobulin; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der randomisierten Patienten (wenn nicht anders angegeben)</p> <p>(1) In der E-Ld-Gruppe waren für zwei Patienten keine Messungen des M-Proteins im Urin vorhanden; die Auswertung beruht auf 319 Patienten.</p> <p>(2) In der E-Ld-Gruppe waren für einen Patienten keine Messungen des β-2-Mikroglobulins vorhanden; die Auswertung beruht auf 320 Patienten.</p>		

Tabelle 4-13: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Populationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	ELOQUENT 2 (CA204004)	
	E-Ld N=321	Ld N=325
Beobachtungsdauer (Monate)		
Mittelwert	28,56	26,29
Median	33,15	31,84
Min; Max	0,5; 47,1	0,2; 46,0
Standardabweichung	11,623	12,769
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert	20,27	15,44
Median	17,28	12,45
Min; Max	<0,1; 46,5	<0,1; 44,9
Standardabweichung	13,327	11,805
Datenschnitt: 29.10.2015		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und aktiv-kontrollierte Studie mit parallelem und offenen Design. In der Studie ELOQUENT 2 wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Ld) untersucht. Das Randomisierungsverhältnis der beiden Behandlungsgruppen ist 1:1. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) stellen den co-primären Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben (OS) und der Schmerzfragebogen BPI-SF werden als sekundäre Endpunkte untersucht. Zur Erfassung der Lebensqualität werden die onkologie- bzw. myelomspezifischen Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 verwendet. Die Verträglichkeit der eingesetzten Wirkstoffe wird anhand der Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen untersucht.

In der Studie ELOQUENT 2 werden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die ein bis drei Vortherapien¹⁸ erhalten haben, einen ECOG Performance Score von ≤ 2 aufweisen und mindestens 18 Jahren alt sind.

Studiendauer

Die geplante Studiendauer hängt vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen ab. Für die Dauer der Studie ist PFS als einer der beiden co-primären Endpunkte bestimmend: Die finale Analyse zu diesem Endpunkt ist nach 466 Ereignissen geplant. Mit dem Einschluss von Patienten wurde im Juni 2011 begonnen.

Eine prädefinierte Interims-Analyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt, als 70% der geplanten Ereignisse aufgetreten waren (Datenschnitt vom 29. Oktober 2014). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch ORR, die patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte, sowie die Verträglichkeitsendpunkte analysiert.

Eine genau ein Jahr später prädefinierte Interims-Analyse des Endpunktes OS wurde am 29. Oktober 2015 durchgeführt. Das Datenkontrollkomitee (DMC) empfahl daraufhin eine unveränderte Fortführung der Studie. Die finale Analyse zum Endpunkt OS wird für Oktober 2018 erwartet.

Die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 beziehen sich auf den für den jeweiligen Endpunkt prädefinierten, oben genannten Datenschnitt (PFS: 29.10.2014; OS: 29.10.2015)

Die 321 in die E-Ld-Gruppe randomisierten Patienten wurden durchschnittlich 20,27 Monate behandelt und 28,56 Monate beobachtet. Die 325 Ld-Patienten wurden rund 5 Monate kürzer behandelt (durchschnittlich 15,44 Monate) und 2 Monate kürzer beobachtet (durchschnittlich 26,29 Monate).

Studienmedikation

In der Studie ELOQUENT 2 wird Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Ld) untersucht. Dabei wird auf die in der Fachinformation von Lenalidomid [35] beschriebene erhöhte Dexamethason-Dosierung (LD) in der Induktionsphase¹⁹ in beiden Behandlungsgruppen verzichtet. Im Rahmen der Scientific Advice zu Elotuzumab bestätigte das CHMP, dass Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertes Dexamethason im vorliegenden Indikationsgebiet inzwischen als „standard of care“ gesehen wird [36].

Grundlage dieser Entscheidung stellen zwei Studien dar, in denen Ld gegenüber LD sowohl bei neu diagnostizierten [37] als auch bei vorbehandelten [38] Myelom-Patienten eine

¹⁸ Abweichend vom Einschlusskriterium wurden 2 Patienten mit mehr als 3 Vorbehandlungen in die Studie eingeschlossen.

¹⁹ In den ersten vier Zyklen soll Dexamethason an 12 statt 4 Tagen verabreicht werden [35]

geringere Toxizität und bessere Wirksamkeit aufweist. Der „standard of care“ von Ld bei vorbehandelten Patienten wird auch von Professor Wörmann von der DGHO-Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung zu Carfilzomib (D-203) bestätigt. In diesem Zusammenhang wird die Zulassung von Lenalidomid als „nicht auf dem neusten Stand“ bewertet (S. 11) [39].

Nur im Fall eines ungenügenden Ansprechens der Patienten unter Ld, sieht das CHMP ein Verzerrungspotential für den Wirksamkeitsnachweis. Dass solch eine Verzerrung nicht vorliegt, zeigt die reine Gegenüberstellung der Ansprechraten (ORR) unter LD in den Zulassungsstudien von Lenalidomid (MM-009 und MM-010) und unter Ld in der Studie ELOQUENT 2. Unter LD wird eine über beide Studien gepoolte Ansprechrate von 60,1% berichtet [40]. Unter Ld wird in der ELOQUENT 2 eine Ansprechrate von 65,5% beobachtet [27]. Obwohl dieser Vergleich mit Limitationen behaftet ist, scheint kein Verzerrungspotential bzgl. des Wirksamkeitsnachweises aufgrund eines ungenügenden Ansprechens der Patienten unter Ld zu bestehen.

Die Auffassung des CHMP zu niedrig dosiertem Dexamethason als Studienkomparator drückt sich zudem auch in Studiendesigns anderer aktueller Zulassungsstudien aus; sowohl Carfilzomib [41] als auch Ixazomib [42] werden jeweils in Kombination mit Ld, gegenüber Ld verglichen. Analog zur ELOQUENT 2 wird in beiden Studien sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe die niedrige Dexamethason Dosierung gewählt. Der Effekt der Add-On-Therapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason kann somit gegenüber Lenalidomid und Dexamethason allein unverzerrt untersucht werden.

Patientencharakteristika

Die Patienten in den beiden eingeschlossenen Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für vorbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom typisch sind (vgl. Tabelle 4-12). Die Patienten in der E-Ld- bzw. Ld-Gruppe sind im Durchschnitt rund 66 bzw. 65 Jahre alt, zu rund 60% männlich, und besitzen zu rund 82 bzw. 86 % eine weiße Hautfarbe.

Im Hinblick auf die Erkrankungsschwere bei Studienbeginn (bspw. ermittelt anhand des ISS Stage) oder Laborwerten (z.B. β -2-Mikroglobulin), gibt es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Vorbehandlung (z.B. Art und Anzahl der systemischen Therapie) unterscheiden sich die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen kaum voneinander. Einzig die Strahlentherapie ist als vorangegangene nicht medikamentöse Therapie in der E-Ld-Gruppe (28%) etwas häufiger als in der Ld-Gruppe (18,8%) vorzufinden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ELOQUENT 2 wurde zu über 50% in europäischen Zentren durchgeführt. Weitere Zentren befanden sich in den Industrienationen USA, Kanada, Japan und Australien. 45 der insgesamt 646 Patienten wurden in deutschen Zentren behandelt. 82,2% der Patienten

besitzen eine weiße Hautfarbe. Weiterhin besitzt die Studienpopulation vergleichbare soziodemografische und krankheitsspezifische Charakteristika wie die im deutschen klinischen Tumorregister Lymphatischer Neoplasien (TLN) beobachtete Patientenpopulation [43].

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ohne Einschränkung gegeben. Dies gilt für alle Endpunkte und wird deshalb im Abschnitt 4.3.1.3 nicht endpunktspezifisch wiederholt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELOQUENT 2 (CA204004)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wird in der Studie ELOQUENT 2 zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS) stratifiziert durchgeführt. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, welches sich auf der intravenösen Gabe von Elotuzumab als auch auf der erforderlichen Prämedikation gegenüber der rein oralen Gabe von Ld als Studienkomparator begründet. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher niedrig. Die Studie ELOQUENT 2 ist geeignet, falls keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte dagegen sprechen, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität		Verträglichkeit
	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)	krankheitsbedingte Symptome EORTC QLQ-C30	krankheitsbedingte Symptome EORTC QLQ-MY20	EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-MY20	UE, SUE, UE Grad 3-4 und UE, die zum Abbruch führten
ELOQUENT 2 (CA204004)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA204004	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) von ELOTUZUMAB vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der prä-definierten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben am 29.10.2015. Ein $p < 0,014$ hätte ein frühzeitiges Stoppen der Studie aufgrund von Überlegenheit ermöglicht. Dieses Kriterium wurde nicht erreicht. Die finale Analyse ist nach 427 Ereignissen geplant.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden ein unstratifiziertes Cox-Modell sowie ein multivariates (erweitertes) stratifiziertes Cox-Modell verwendet.</p>

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunkts Mortalität wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund

des durchschnittlich späteren Progresses der Patienten in der E-Ld-Gruppe erhielten die Patienten in der Ld-Gruppe häufiger eine systemische Folgetherapie (48,0% vs. 58,2%) (vgl. Tabelle 4-18), was zu einer möglichen Verzerrung zuungunsten von Elotuzumab führen kann. Gleichwohl ist die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens nicht eingeschränkt. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-18: Folgetherapien in ELOQUENT 2

Folgetherapie	ELOQUENT 2 (CA204004)	
	E-Ld N=321	Ld N=325
	n (%)	n (%)
Patienten mit Folgetherapien		
Nachfolgender Chirurgischer Eingriff (%)	6 (1,9)	13 (4,0)
Nachfolgende Radiotherapie (%)	32 (10,0)	24 (7,4)
Nachfolgende systemische Therapie (%)	154 (48,0)	189 (58,2)
Art der systemischen Therapie:		
Dexamethason	131 (40,8)	155 (47,7)
Bortezomib	101 (31,5)	115 (35,4)
Cyclophosphamid	82 (25,5)	79 (24,3)
Lenalidomid	46 (14,3)	57 (17,5)
Pomalidomid	40 (12,5)	61 (18,8)
Melphalan	27 (8,4)	32 (9,8)
Bendamustin	23 (7,2)	21 (6,5)
Thalidomid	23 (7,2)	34 (10,5)
Doxorubicin	18 (5,6)	26 (8,0)
Carfilzomib	16 (5,0)	24 (7,4)
Cisplatin	14 (4,4)	13 (4,0)
Etoposide	14 (4,4)	15 (4,6)
Prednison	13 (4,0)	18 (5,5)
Prednisolon	12 (3,7)	10 (3,1)
Stammzellenreserve	10 (3,1)	11 (3,4)
Andere Prüfpräparate	7 (2,2)	21 (6,5)
Antineoplastische Prüfpräparate	6 (1,9)	9 (2,8)
Vincristin	3 (0,9)	6 (1,8)
Zoledronsäure	3 (0,9)	1 (0,3)
Cytarabin	2 (0,6)	2 (0,6)
Lomustin	2 (0,6)	2 (0,6)
Methylprednisolon	2 (0,6)	8 (2,5)
Antineoplastische Präparate	1 (0,3)	3 (0,9)

Carmustin	1 (0,3)	0
Clarithromycin	1 (0,3)	1 (0,3)
Daratumumab	1 (0,3)	2 (0,6)
Denosumab	1 (0,3)	0
Mesna	1 (0,3)	0
Methotrexat	1 (0,3)	1 (0,3)
Pamidronat	1 (0,3)	0
Temsirolimus	1 (0,3)	0
Teniposid	1 (0,3)	0
AKT Inhibitoren	0	2 (0,6)
Azacitidin	0	2 (0,6)
Lenalidomid/ Dexamethason	0	2 (0,6)
Liposomales Doxorubicin	0	2 (0,6)
Immunglobulin vom Menschen	0	1 (0,3)
Pembrolizumab	0	1 (0,3)
Ranimustin	0	1 (0,3)

Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der randomisierten Patienten

Datenschnitt: 29.10.2015

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2

E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Überlebenszeit in Monaten	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
	n (%)	n (%)	[95 %-KI] ⁽¹⁾		n (%)	n (%)	[95 %-KI] ⁽¹⁾			
321	136 (42,4)	185 (57,6)	43,66 [40,34; N.A.]	325	159 (48,9)	166 (51,1)	39,56 [33,25; N.A.]	0,77 [0,61; 0,97]	0,0257	4,1

AD = Absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

Datenschnitt: 29.10.2015

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,77 (95 %-KI: 0,61; 0,97), $p = 0,0257$. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab um 23 % gegenüber dem alleinigen Einsatz von Ld gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit in der E-Ld-Gruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; N.A.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Ld-Gruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25; N.A.)). Dieser Überlebensvorteil wird auch in der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 2) deutlich.

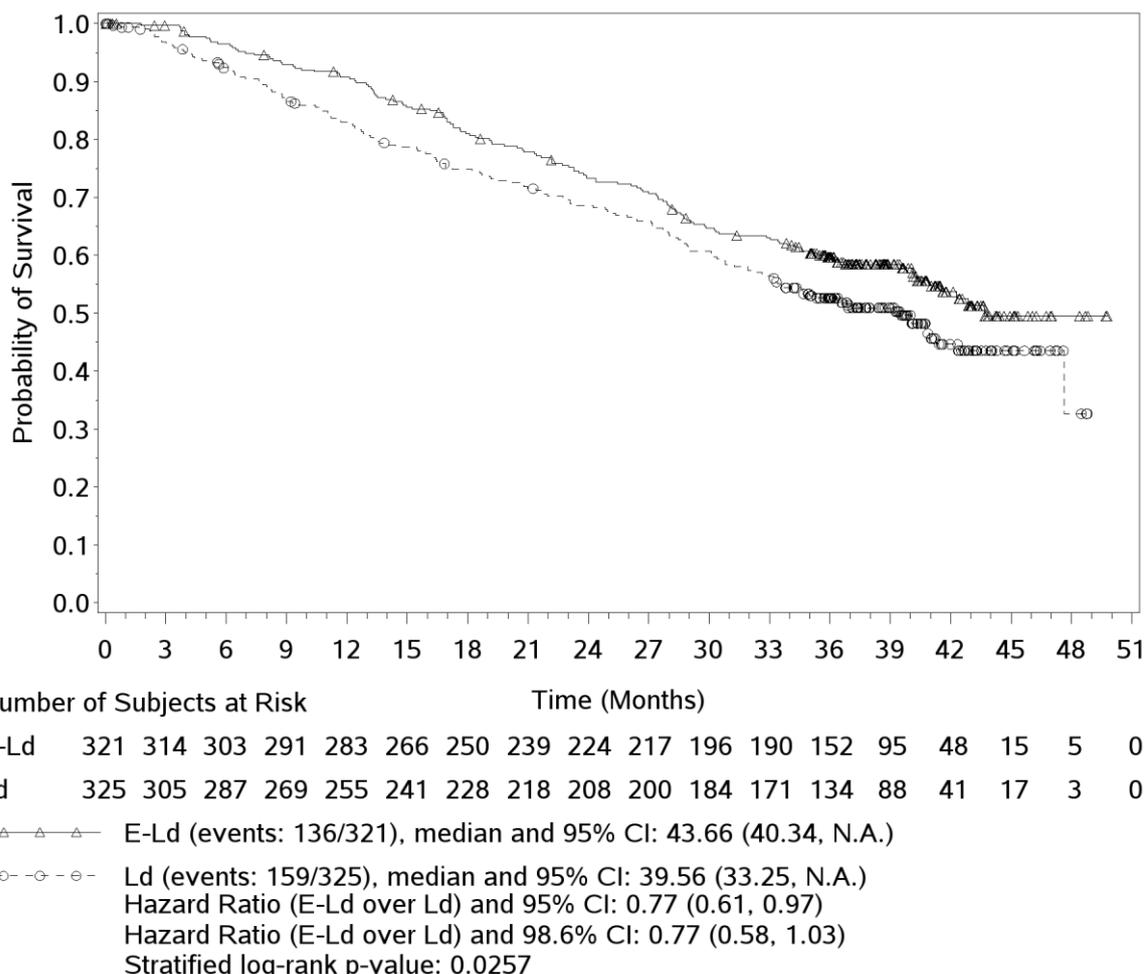


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015)

Entsprechend zeigen sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten numerisch deutliche Vorteile von Elotuzumab (Tabelle 4-20). Nach einem Jahr leben in der E-Ld-Gruppe noch 91% der Patienten, in der Gruppe ohne Elotuzumab sind es hingegen nur 83%. Dieser Vorteil bleibt über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren konstant.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ELOQUENT 2

	E-Ld N=321	Ld N=325
Erhebungszeitpunkte	Überlebensrate [95 %-KI] ⁽¹⁾	Überlebensrate [95 %-KI] ⁽¹⁾
12 Monate	0,91 [0,87; 0,93]	0,83 [0,78; 0,87]
24 Monate	0,73 [0,68; 0,78]	0,69 [0,63; 0,73]
36 Monate	0,60 [0,54; 0,65]	0,53 [0,47; 0,58]

Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2

	E-Ld vs. Ld
	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾
Stratifizierungsmerkmale via CRF ⁽¹⁾	0,77 [0,61; 0,98]
Unstratifizierte Analyse I ⁽²⁾	0,78 [0,62; 0,98]
Unstratifizierte Analyse II ⁽³⁾	0,76 [0,61; 0,96]
Multivariate Analyse ⁽⁴⁾	0,81 [0,63; 1,03]
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall	
(1) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. CRF.	
(2) Unstratifiziertes Cox-Modell	
(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Randomisierungsstrata (Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.) als Kovariate	
(4) Multivariates Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS. Das Modell wurde um folgende Faktoren adjustiert: Alter (< 75, \geq 75), Geschlecht, ECOG Status, vorangegangene Stammzelltransplantation, Myelom-Risiko, Zeit seit der Erstdiagnose, Kreatinin-Clearance und LDH.	

Vier Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse gegenüber prognostischen und prädiktiven Faktoren (vgl. Tabelle 4-21). In der Hauptanalyse beträgt das HR für E-Ld vs. Ld 0,77 [95 %-KI: 0,61; 0,97]. In allen drei Sensitivitätsanalysen werden homogene Effektschätzer und Konfidenzintervalle beobachtet, die das Ergebnis der Hauptanalyse stützen. In die multivariate Analyse werden eine Vielzahl von Faktoren eingeschlossen, wovon nur wenige einen signifikanten Einfluss als mögliche prognostische Faktoren zeigen. Durch die Justierung nach einer Vielzahl nicht relevanter Faktoren ist somit das Konfidenzintervall vermutlich breiter als in der Hauptanalyse.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein robuster und signifikanter Vorteil von E-Ld im Vergleich zu Ld.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
CA204004	<p>PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die Progression wird vom verblindeten unabhängigen Review Komitee (IRC) auf Basis der Kriterien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-Kriterien) bestimmt.</p> <p>Folgende Zensierungsregeln finden Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert • Patienten ohne post-Baseline Tumorbewertung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert <p>Sensitivitätsanalyse:</p> <p>In der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes PFS werden nur solche Ereignisse berücksichtigt, die vor oder zu Beginn einer nachfolgenden Therapie oder max. 10 Wochen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung auftraten.</p> <p>Dazu werden <u>zusätzlich</u> zu den beiden oben genannten Patientengruppen folgende Patienten zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Ereignis nach Beginn einer nachfolgenden Therapie • Patienten mit einem Ereignis nach mehr als 10 Wochen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung <p>Zusätzliche Analysen zum co-primären Endpunkte der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (ORR) <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der prä-definierten Interimsanalyse für PFS am 29.10.2014. Explorative PFS-Auswertungen zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse (29.10.2015) werden ergänzend dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunkts PFS wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Eine Progression wird in der Studie durch ein verblindetes unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien identifiziert, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Für das PFS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,68 (95 %-KI: 0,56; 0,83), $p = 0,0001$. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch die Ergänzung des Therapieregimes Ld um Elotuzumab um 32 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Ld gesenkt wird. Das mediane progressionsfreie Überleben in der E-Ld-Gruppe beträgt 18,50 Monate (95 %-KI: 16,46; 21,42) und in der Ld-Gruppe 14,32 Monate (95 %-KI: 11,99; 15,97). Die Patienten in der E-Ld-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 4,2 Monaten gegenüber den Patienten in der Ld-Gruppe auf. (vgl. Tabelle 4-24 und Abbildung 3).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014)

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Progressions-freies Überleben	321	192 (59,8)	129 (40,2)	18,50 [16,46; 21,42]	325	231 (71,1)	94 (28,9)	14,32 [11,99; 15,97]	0,68 [0,56; 0,83]	0,0001	4,2
Zeit bis zur Progression	321	173 (53,9)	148 (46,1)	19,65 [17,54; 23,13]	325	196 (60,3)	129 (39,7)	15,97 [14,03; 18,50]	0,72 [0,59; 0,89]	0,0018	3,7
Zeit bis zum Tod	321	19 (5,9)	302 (94,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	325	35 (10,8)	290 (89,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,46 [0,26; 0,82]	0,0069	N.A.

AD = Absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

Datenschnitt: 29.10.2014

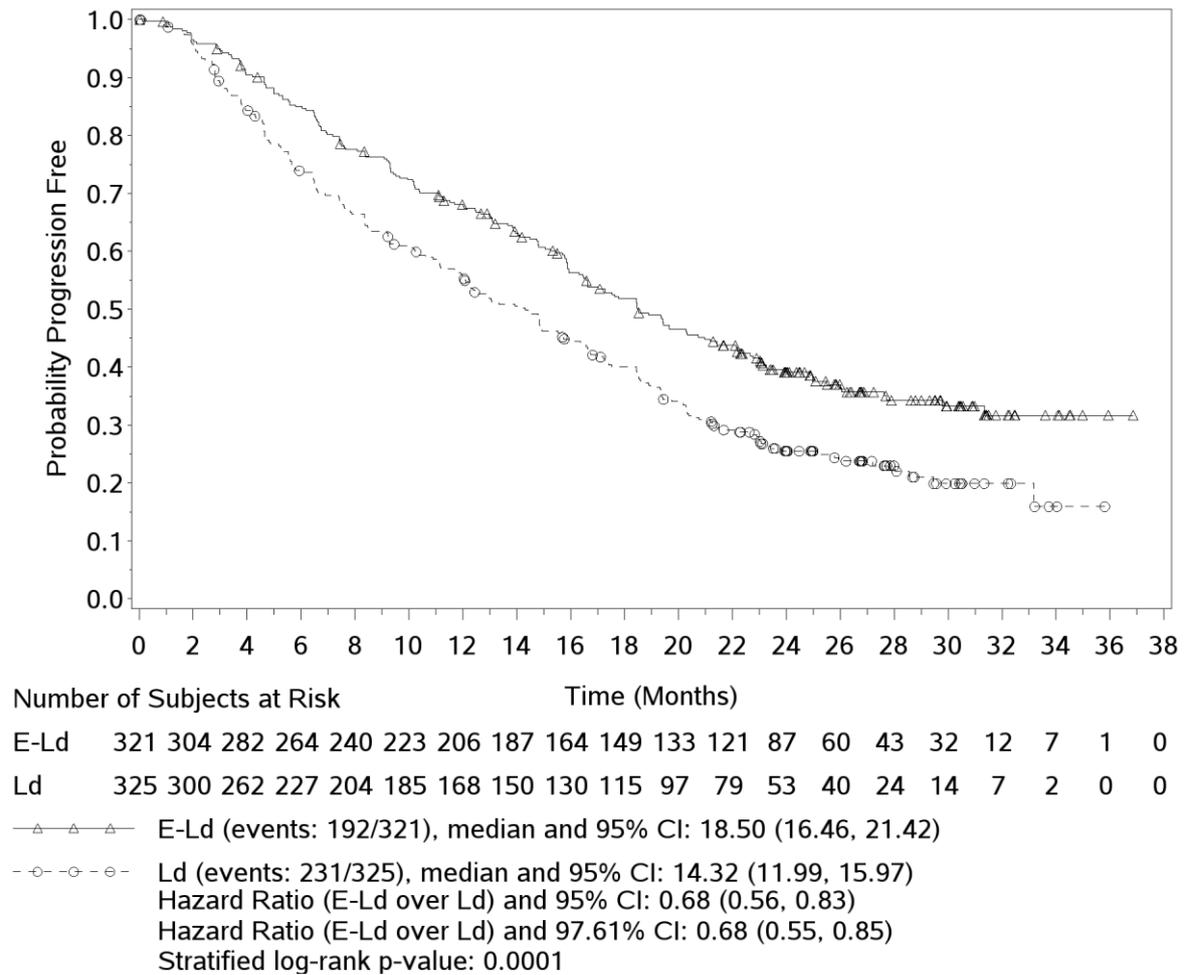


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014)

Die explorative Analyse von PFS zum Datenschnitt 29.10.2015 bestätigt die Ergebnisse der in Tabelle 4-24 und Abbildung 3 dargestellten Ergebnisse ein Jahr zuvor (vgl. Tabelle 4-25 und Abbildung 4).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015)

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] ⁽¹⁾	HR [95 %-KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾	AD in Monaten
Progressions-freies Überleben	321	226 (70,4)	95 (29,6)	18,50 [16,46; 21,42]	325	251 (77,2)	74 (22,8)	14,42 [11,99; 16,36]	0,72 [0,60; 0,86]	0,0004	4,1
Zeit bis zur Progression	321	199 (62,0)	122 (38,0)	19,65 [17,54; 23,13]	325	210 (64,6)	115 (35,4)	15,97 [14,32; 18,50]	0,76 [0,63; 0,93]	0,0067	3,7
Zeit bis zum Tod	321	27 (8,4)	294 (91,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	325	41 (12,6)	284 (87,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,51 [0,31; 0,84]	0,0067	N.A.

AD = Absolute Differenz der medianen Überlebenszeiten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

Datenschnitt: 29.10.2015

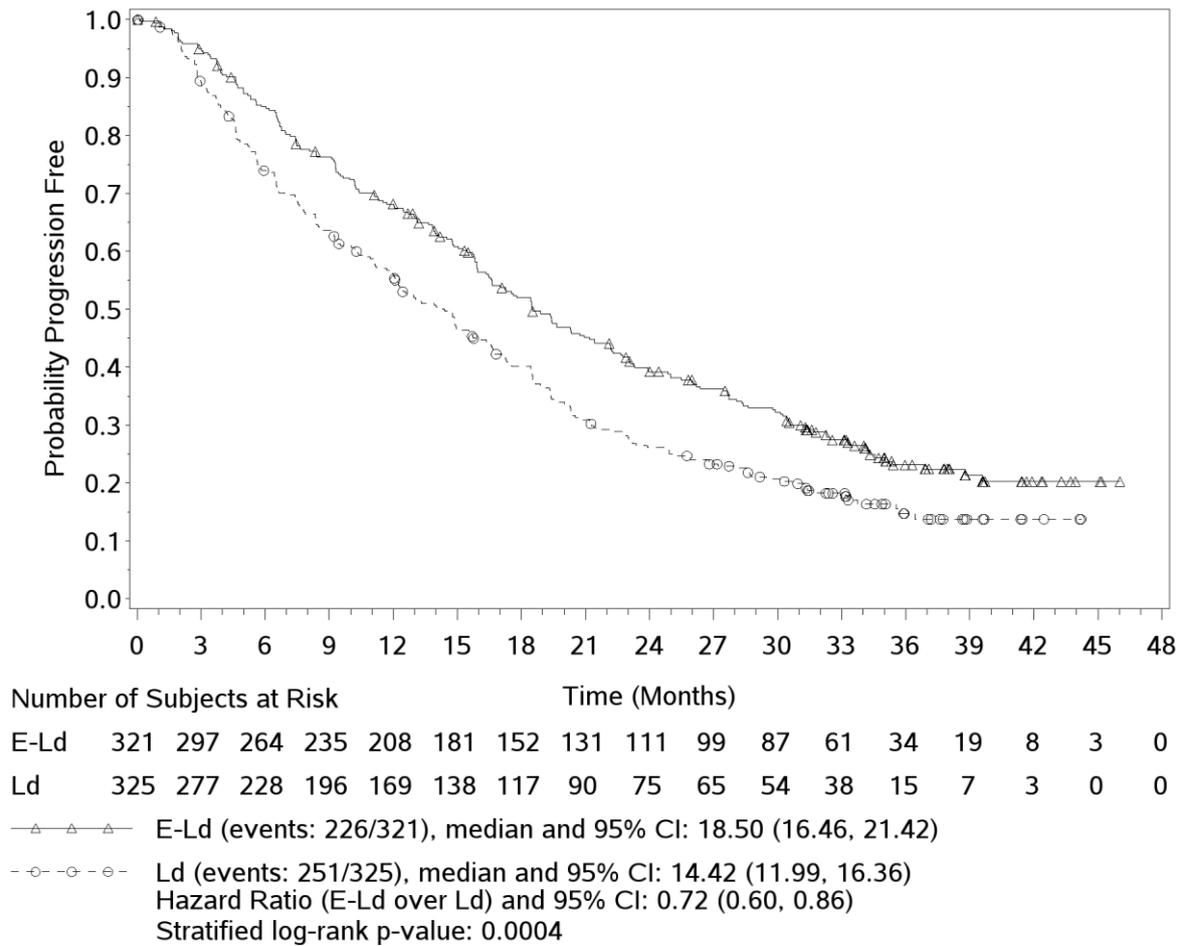


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2015)

Entsprechend zeigen sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Progressionsraten numerisch deutliche Vorteile von Elotuzumab (Tabelle 4-26). Nach einem Jahr sind in der E-Ld-Gruppe noch 68% der Patienten progressionsfrei, in der Gruppe ohne Elotuzumab sind es hingegen nur noch 56%. Nach zwei und drei Jahren sinkt der Anteil der progressionsfreien Patienten in der Ld-Gruppe ebenfalls stärker als in der E-Ld-Gruppe ab.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsraten aus ELOQUENT 2

	E-Ld N=321	Ld N=325
Erhebungszeitpunkte	PFS-Rate [95 %-KI] ⁽¹⁾	PFS-Rate [95 %-KI] ⁽¹⁾
12 Monate	0,68 [0,63; 0,73]	0,56 [0,50; 0,61]
24 Monate	0,39 [0,34; 0,45]	0,26 [0,21; 0,31]
36 Monate	0,23 [0,18; 0,28]	0,15 [0,10; 0,20]
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten		
(1) Progressionsraten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern		
Datenschnitt: 29.10.2014, ergänzt durch 3-Jahres-Progressionsraten des Datenschnitts 29.10.2015		

Sensitivitätsanalyse

Die Ergebnisse der in Abbildung 5 dargestellten konservativeren Analyse des PFS (im Studienbericht als primäre Analyse bezeichnet), in der nur solche Ereignisse berücksichtigt werden, die vor oder zu Beginn einer nachfolgenden Therapie oder max. 10 Wochen nach der letzten adäquaten Tumorbewertung auftraten, bestätigen die Ergebnisse der in Abbildung 3 dargestellten Hauptanalyse (im Studienbericht als sekundäre Analyse bezeichnet). Das HR des Gruppenvergleichs beträgt 0,70 (95 %-KI: 0,57; 0,85) und zeigt eine signifikante Überlegenheit von E-Ld vs. Ld ($p = 0,0004$).

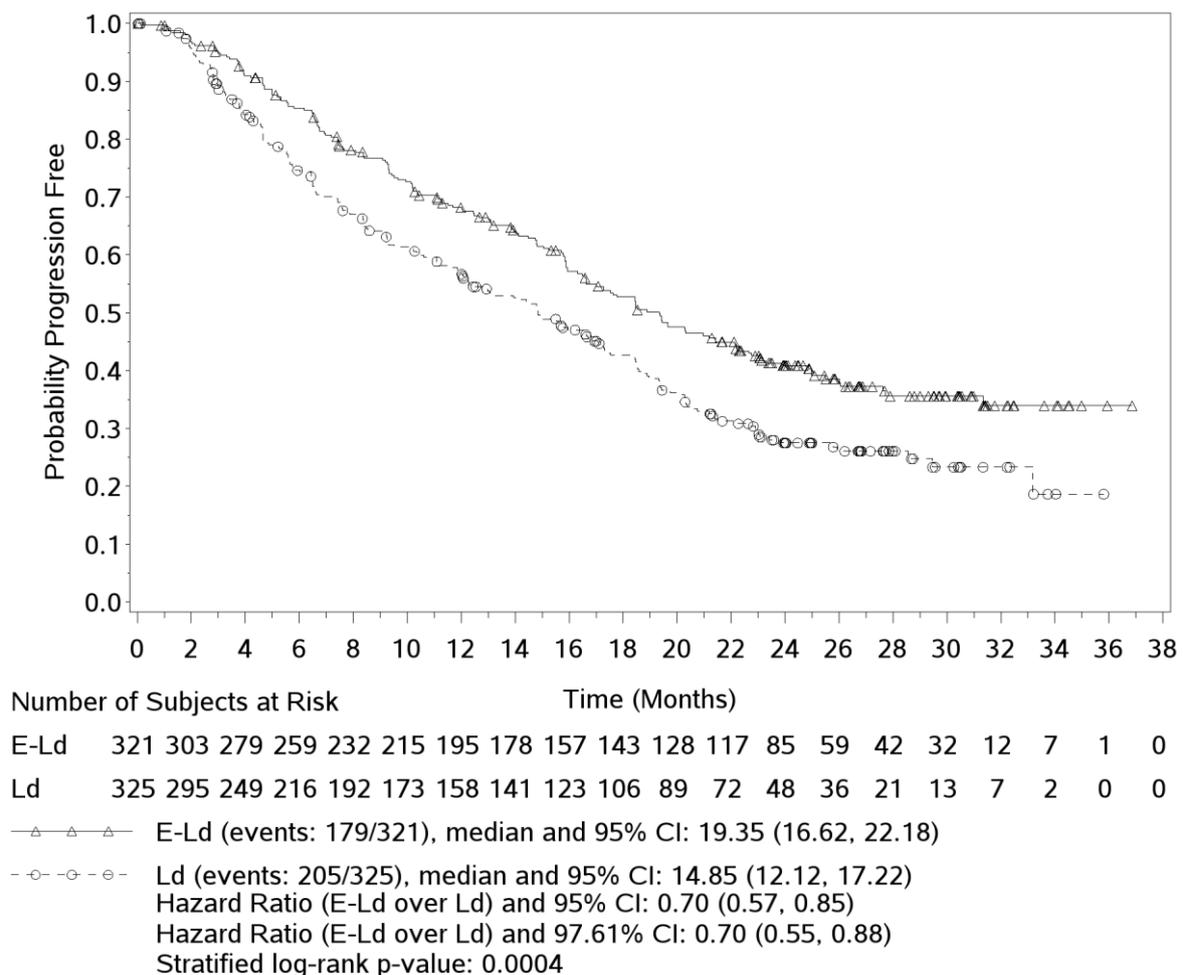


Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurve zum PFS aus ELOQUENT 2 (Datenschnitt: 29.10.2014)

Zusatzanalyse: Objektive Ansprechrate (ORR)

Auch für ORR zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: Während 78,5 % der Elotuzumab-Patienten ein Ansprechen nach ORR-Definition zeigen, ist dies nur bei 65,5% der Ld-Patienten der Fall (Tabelle 4-27). Das OR von 1,94 (95 %-KI: 1,36; 2,77) zeigt einen signifikanten ($p = 0,0002$) Vorteil von E-Ld gegenüber Ld.

Tabelle 4-27: Zusatzanalyse zum Endpunkt PFS: Objektive Ansprechrate (ORR) aus ELOQUENT 2

E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld			
N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI] RRR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
321	252 (78,5)	325	213 (65,5)	1,94 [1,36; 2,77]	1,20 [1,09; 1,32] 0,84 [0,76; 0,92]	0,13 [0,06; 0,20]	0,0002

ARR = absolute Risikoreduktion; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; RRR = Kehrwert des relativen Risiko

(1) OR, RR, RRR und ARR wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode des Gewichtens adjustiert für Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS berechnet. ARR ist E-Ld minus Ld. Ein positiver Wert für ARR bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab.

(2) Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; Kehrwert des RR) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen, in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

(3) 2-seitiger p-Wert aus dem Cochran-Mantel Haenszel Test für den Vergleich von OR zwischen den beiden Behandlungsgruppen adjustiert für Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von krankheitsbedingten Schmerzen gemäß BPI-SF

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Die krankheitsbedingten Schmerzen werden anhand des aus 11 Items bestehenden BPI-SF-Fragebogens erfasst. Dabei handelt es sich um Items zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzintensität (stärkste und geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden, sowie der durchschnittliche und der momentane Schmerz) • Beeinträchtigung durch Schmerz im Alltag (Allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Normale Arbeit/ Belastbarkeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf, Lebensfreude) <p>Die Änderung der Schmerzen unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und das Studienende.</p> <p>Die Änderung der Schmerzen über den Beobachtungszeitraum insgesamt wird über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Elotuzumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes; operationalisiert als Verschlechterung um 3 Punkte</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

In die MMRM-Analyse konnten zudem basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. Wie in Tabelle 4-30 dargestellt, konnten jedoch knapp 90% der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-30: Berücksichtigungsanteil des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	E-Ld			Ld		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)
Berücksichtigungsanteil im MMRM*	321	289 (90,0)		325	290 (89,2)	
Baseline	321	289 (90)	90,0	325	299 (92)	92,0
Zyklus 1	319	262 (82,1)	81,6	316	260 (82,3)	80,0
Zyklus 2	316	287 (90,8)	89,4	313	281 (89,8)	86,5
Zyklus 3	311	277 (89,1)	86,3	304	269 (88,5)	82,8
Zyklus 4	307	270 (87,9)	84,1	292	257 (88)	79,1

Zyklus 5	296	258 (87,2)	80,4	276	230 (83,3)	70,8
Zyklus 6	285	248 (87)	77,3	256	219 (85,5)	67,4
Zyklus 7	277	238 (85,9)	74,1	246	205 (83,3)	63,1
Zyklus 8	265	222 (83,8)	69,2	226	196 (86,7)	60,3
Zyklus 9	254	207 (81,5)	64,5	218	179 (82,1)	55,1
Zyklus 10	238	202 (84,9)	62,9	208	169 (81,3)	52,0
Zyklus 11	231	185 (80,1)	57,6	194	162 (83,5)	49,8
Zyklus 12	224	187 (83,5)	58,3	181	156 (86,2)	48,0
Zyklus 13	216	174 (80,6)	54,2	176	154 (87,5)	47,4
Zyklus 14	207	174 (84,1)	54,2	171	143 (83,6)	44,0
Zyklus 15	199	173 (86,9)	53,9	157	136 (86,6)	41,8
Zyklus 16	189	164 (86,8)	51,1	152	125 (82,2)	38,5
Zyklus 17	187	166 (88,8)	51,7	146	125 (85,6)	38,5
Zyklus 18	181	154 (85,1)	48,0	142	124 (87,3)	38,2
Zyklus 19	173	139 (80,3)	43,3	138	113 (81,9)	34,8
Zyklus 20	163	137 (84)	42,7	125	103 (82,4)	31,7
Zyklus 21	156	135 (86,5)	42,1	116	99 (85,3)	30,5
Zyklus 22	151	130 (86,1)	40,5	108	93 (86,1)	28,6
Zyklus 23	147	138 (93,9)	43,0	104	85 (81,7)	26,2
Zyklus 24	144	120 (83,3)	37,4	97	80 (82,5)	24,6
Zyklus 25	138	111 (80,4)	34,6	87	72 (82,8)	22,2
Zyklus 26	133	113 (85)	35,2	82	68 (82,9)	20,9
Zyklus 27	115	92 (80)	28,7	68	52 (76,5)	16,0
Zyklus 28	98	81 (82,7)	25,2	50	40 (80)	12,3
Zyklus 29	80	66 (82,5)	20,6	40	30 (75)	9,2
Zyklus 30	66	53 (80,3)	16,5	33	27 (81,8)	8,3
Zyklus 31	61	52 (85,2)	16,2	29	23 (79,3)	7,1
Zyklus 32	52	39 (75)	12,1	23	19 (82,6)	5,8
Zyklus 33	44	36 (81,8)	11,2	21	18 (85,7)	5,5
Zyklus 34	39	31 (79,5)	9,7	14	12 (85,7)	3,7
Zyklus 35	29	19 (65,5)	5,9	10	9 (90)	2,8
Zyklus 36	16	14 (87,5)	4,4	7	7 (100)	2,2
Zyklus 37	10	8 (80)	2,5	6	5 (83,3)	1,5
Zyklus 38	8	7 (87,5)	2,2	4	4 (100)	1,2
Zyklus 39	5	4 (80)	1,2	2	2 (100)	0,6
Zyklus 40	4	4 (100)	1,2	2	2 (100)	0,6
Zyklus 41	3	1 (33,3)	0,3	0	0 (0)	0,0

Zyklus 42	1	1 (100)	0,3	0	0 (0)	0,0
Studienende	208	127 (61,1)	39,6	259	161 (62,2)	49,5
* Patienten mit Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert gingen in die MMRM-Analyse ein						

In der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ spielt die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population zur Einschätzung der Verzerrung der Ergebnisse eine große Rolle. Diese beträgt in beiden Behandlungsgruppen bis zum 5. Zyklus über 70% (vgl. Tabelle 4-30). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes liegt bei durchschnittlich 2 Zyklen²⁰ (vgl. Tabelle 4-32). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Ereignisse vor dem 5. Zyklus eintritt. Damit basiert die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf einer ausreichend großen Rücklaufquote, sodass keine weitere bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

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

²⁰ Zyklusdauer = 28 Tage

Tabelle 4-31: Ergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF

BPI-SF	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Schmerzintensität															
insgesamt	318	2,58	2,12	-0,02	0,11	310	2,9	2,46	0	0,11	-0,02	(-0,252; 0,214)	0,8745	-0,01	(-0,166; 0,146)
stärkster Schmerz	319	3,58	2,77	-0,14	0,13	311	3,83	3,03	-0,11	0,14	-0,03	(-0,323; 0,257)	0,8229	-0,01	(-0,170; 0,142)
geringster Schmerz	318	1,81	1,97	0,12	0,10	311	2,05	2,27	0,15	0,10	-0,02	(-0,250; 0,201)	0,8328	-0,01	(-0,169; 0,143)
durchschnittlicher Schmerz	318	2,77	2,20	-0,12	0,11	310	3,18	2,61	-0,15	0,11	0,03	(-0,216; 0,279)	0,8031	0,02	(-0,141; 0,172)
momentaner Schmerz	318	2,12	2,31	-0,01	0,11	311	2,56	2,66	0,05	0,12	-0,06	(-0,314; 0,188)	0,6218	-0,03	(-0,187; 0,125)
Schmerzbeeinträchtigung															
insgesamt	319	2,46	2,41	0,35	0,12	311	2,83	2,69	0,33	0,12	0,03	(-0,240; 0,294)	0,8446	0,01	(-0,143; 0,169)
bzgl. allgemeiner Aktivität	319	2,81	2,90	0,28	0,14	311	3,17	3,16	0,28	0,14	0	(-0,292; 0,299)	0,9837	0	(-0,155; 0,157)

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

bzgl. Stimmung	318	2,39	2,62	0,29	0,13	310	2,68	2,90	0,34	0,13	-0,04	(-0,340; 0,253)	0,7725	-0,02	(-0,175; 0,137)
bzgl. Gehvermögen	319	2,75	3,13	0,20	0,14	311	3,18	3,19	0,22	0,15	-0,03	(-0,345; 0,293)	0,8751	-0,01	(-0,166; 0,146)
bzgl. normaler Arbeit/ Belastbarkeit	319	3,00	3,18	0,27	0,14	311	3,31	3,30	0,34	0,15	-0,07	(-0,390; 0,245)	0,6529	-0,03	(-0,184; 0,128)
bzgl. Beziehung zu anderen Menschen	319	1,71	2,43	0,63	0,13	311	2,00	2,59	0,67	0,13	-0,04	(-0,332; 0,257)	0,8020	-0,02	(-0,172; 0,140)
bzgl. Schlaf	319	2,10	2,63	0,34	0,13	310	2,44	2,86	0,23	0,14	0,11	(-0,186; 0,401)	0,4717	0,05	(-0,111; 0,202)
bzgl. Lebensfreude	319	2,51	2,85	0,27	0,14	310	3,02	3,19	0,21	0,14	0,06	(-0,254; 0,365)	0,7244	0,02	(-0,134; 0,178)
<p>BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte</p>															

Für die krankheitsbedingten Schmerzen gemäß BPI-SF zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges'g liegt bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-31).

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) zum stärksten Schmerz kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnis für stärksten Schmerz gemäß BPI-SF

BPI-SF	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽²⁾				
	N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		HR	95% KI	p-Wert
		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾			
stärkster Schmerz	321	206	64,2	2,3	(1,686; 2,579)	325	195	60	2,0	(1,455; 2,942)	0,9621	(0,790; 1,171)	0,7002

BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; KME = Kaplan-Meier-Schätzer; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Die krankheitsbedingten Symptome werden anhand von 3 Skalen und 6 einzelnen Items des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. erfasst. Dabei handelt es sich um:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz • 6 einzelne Items: Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und das Studienende.</p> <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wird über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Elotuzumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

In die MMRM-Analyse konnten zudem basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. Wie in Tabelle 4-35 dargestellt, konnten jedoch über 90% der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-35: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	E-Ld			Ld		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)
Berücksichtigungsanteil im MMRM*	321	297 (92,5)		325	297 (91,4)	
Baseline	321	298 (92,8)	92,8	325	306 (94,2)	94,2
Zyklus 1	319	273 (85,6)	85,0	316	266 (84,2)	81,8
Zyklus 2	316	295 (93,4)	91,9	313	291 (93)	89,5
Zyklus 3	311	286 (92)	89,1	304	281 (92,4)	86,5
Zyklus 4	307	279 (90,9)	86,9	292	265 (90,8)	81,5

Zyklus 5	296	272 (91,9)	84,7	276	242 (87,7)	74,5
Zyklus 6	285	264 (92,6)	82,2	256	230 (89,8)	70,8
Zyklus 7	277	257 (92,8)	80,1	246	219 (89)	67,4
Zyklus 8	265	240 (90,6)	74,8	226	207 (91,6)	63,7
Zyklus 9	254	228 (89,8)	71,0	218	194 (89)	59,7
Zyklus 10	238	216 (90,8)	67,3	208	183 (88)	56,3
Zyklus 11	231	210 (90,9)	65,4	194	172 (88,7)	52,9
Zyklus 12	224	206 (92)	64,2	181	167 (92,3)	51,4
Zyklus 13	216	192 (88,9)	59,8	176	162 (92)	49,8
Zyklus 14	207	190 (91,8)	59,2	171	152 (88,9)	46,8
Zyklus 15	199	186 (93,5)	57,9	157	145 (92,4)	44,6
Zyklus 16	189	174 (92,1)	54,2	152	133 (87,5)	40,9
Zyklus 17	187	175 (93,6)	54,5	146	134 (91,8)	41,2
Zyklus 18	181	165 (91,2)	51,4	142	135 (95,1)	41,5
Zyklus 19	173	151 (87,3)	47,0	138	120 (87)	36,9
Zyklus 20	163	149 (91,4)	46,4	125	109 (87,2)	33,5
Zyklus 21	156	143 (91,7)	44,5	116	103 (88,8)	31,7
Zyklus 22	151	142 (94)	44,2	108	101 (93,5)	31,1
Zyklus 23	147	142 (96,6)	44,2	104	94 (90,4)	28,9
Zyklus 24	144	130 (90,3)	40,5	97	86 (88,7)	26,5
Zyklus 25	138	124 (89,9)	38,6	87	79 (90,8)	24,3
Zyklus 26	133	121 (91)	37,7	82	73 (89)	22,5
Zyklus 27	115	100 (87)	31,2	68	59 (86,8)	18,2
Zyklus 28	98	86 (87,8)	26,8	50	43 (86)	13,2
Zyklus 29	80	72 (90)	22,4	40	35 (87,5)	10,8
Zyklus 30	66	57 (86,4)	17,8	33	30 (90,9)	9,2
Zyklus 31	61	55 (90,2)	17,1	29	26 (89,7)	8,0
Zyklus 32	52	43 (82,7)	13,4	23	20 (87)	6,2
Zyklus 33	44	38 (86,4)	11,8	21	20 (95,2)	6,2
Zyklus 34	39	34 (87,2)	10,6	14	12 (85,7)	3,7
Zyklus 35	29	20 (69)	6,2	10	9 (90)	2,8
Zyklus 36	16	16 (100)	5,0	7	7 (100)	2,2
Zyklus 37	10	9 (90)	2,8	6	5 (83,3)	1,5
Zyklus 38	8	8 (100)	2,5	4	4 (100)	1,2
Zyklus 39	5	5 (100)	1,6	2	2 (100)	0,6
Zyklus 40	4	4 (100)	1,2	2	2 (100)	0,6
Zyklus 41	3	1 (33,3)	0,3	0	0 (0)	0,0

Zyklus 42	1	1 (100)	0,3	0	0 (0)	0,0
Studienende	208	127 (61,1)	39,6	259	168 (64,9)	51,7
* Patienten mit Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert gingen in die MMRM-Analyse ein						

In der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ spielt die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population zur Einschätzung der Verzerrung der Ergebnisse eine große Rolle. Diese beträgt in beiden Behandlungsgruppen bis zum 6. Zyklus über 70% (vgl. Tabelle 4-35). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung liegt bei durchschnittlich 2 Zyklen²¹ (vgl. Tabelle 4-37). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Ereignisse vor dem 6. Zyklus eintritt. Damit basiert die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf einer ausreichend großen Rücklaufquote, sodass keine weitere bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Das Verzerrungspotential wird daher aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

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

²¹ Zyklusdauer = 28 Tage

Tabelle 4-36: Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Symptomskalen															
Fatigue	319	36,08	25,25	2,87	1,18	314	39,25	24,47	2,89	1,22	-0,01	(-2,590; 2,561)	0,9910	0	(-0,156; 0,155)
Übelkeit und Erbrechen	319	6,08	14,74	0,71	0,63	314	6,14	13,89	0,78	0,65	-0,07	(-1,421; 1,281)	0,9194	-0,01	(-0,162; 0,150)
Schmerz	319	33,11	28,90	-2,21	1,33	314	35,70	30,25	0,29	1,37	-2,50	(-5,322; 0,324)	0,0826	-0,10	(-0,260; 0,052)
Einzelsymptome															
Dyspnoe	319	18,63	24,75	5,05	1,30	314	21,09	27,29	4,83	1,34	0,22	(-2,574; 3,013)	0,8774	0,01	(-0,146; 0,165)
Schlaflosigkeit	319	25,93	29,47	1,44	1,36	314	28,60	30,57	3,10	1,40	-1,66	(-4,525; 1,209)	0,2565	-0,07	(-0,223; 0,088)
Appetitlosigkeit	319	15,60	24,81	2,60	1,25	314	16,10	25,74	1,03	1,28	1,57	(-1,008; 4,140)	0,2325	0,07	(-0,086; 0,225)
Obstipation	319	14,53	24,45	1,77	1,29	314	17,06	26,72	1,48	1,33	0,30	(-2,307; 2,902)	0,8228	0,01	(-0,143; 0,168)

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

Diarrhoe	319	8,90	18,40	10,04	1,22	313	10,02	19,62	11,24	1,27	-1,19	(-3,567; 1,177)	0,3230	-0,05	(-0,210; 0,102)
Finanzielle Schwierigkeiten	319	19,77	30,32	3,73	1,23	314	20,50	31,06	-0,64	1,27	4,36	(1,625; 7,104)	0,0018	0,20	(0,040; 0,352)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz
 (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigt sich nur im Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges’ g liegt unterhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-36).

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽²⁾				
	N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		HR	95% KI	p-Wert
		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾			
Symptomskalen													
Fatigue	321	220	68,5	1,85	(1,620; 2,347)	325	219	67,4	1,79	(1,488; 2,347)	0,8931	(0,740; 1,078)	0,2379

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

Übelkeit und Erbrechen	321	178	55,5	5,98	(5,091; 7,835)	325	173	53,2	5,98	(4,000; 7,901)	0,9497	(0,770; 1,171)	0,6298
Schmerz	321	215	67,0	3,31	(2,413; 4,231)	325	201	61,8	1,95	(1,521; 3,041)	0,8464	(0,698; 1,026)	0,0902
Einzelsymptome													
Dyspnoe	321	195	60,7	4,20	(3,306; 6,017)	325	186	57,2	3,37	(2,380; 4,198)	0,8771	(0,717; 1,073)	0,2029
Schlaflosigkeit	321	205	63,9	2,78	(1,950; 4,165)	325	186	57,2	3,67	(2,579; 5,256)	1,0372	(0,850; 1,266)	0,7193
Appetitlosigkeit	321	205	63,9	3,27	(2,545; 4,694)	325	187	57,5	4,13	(3,273; 5,752)	1,0861	(0,891; 1,325)	0,4149
Obstipation	321	197	61,4	2,35	(2,149; 3,438)	325	190	58,5	2,38	(1,983; 3,273)	0,9765	(0,800; 1,192)	0,8155
Diarrhoe	321	200	62,3	4,96	(4,132; 5,554)	325	189	58,2	4,20	(3,504; 5,124)	0,9840	(0,806; 1,201)	0,8741
Finanzielle Schwierigkeiten	321	164	51,1	6,98	(5,091; 8,132)	325	150	46,2	7,67	(4,893; 12,496)	1,0408	(0,834; 1,299)	0,7237
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; KME = Kaplan-Meier-Schätzer; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten</p> <p>(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.</p>													

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome EORTC QLQ-MY20

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von krankheitsbedingten Symptomen gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Die krankheitsbedingten Symptome werden anhand von 2 Skalen des EORTC QLQ-MY20-Fragebogens Version 3.0. erfasst. Dabei handelt es sich um:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitssymptome • Nebenwirkungen der Behandlung <p>Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und das Studienende.</p> <p>Die Änderung der Symptome über den Beobachtungszeitraum insgesamt wird über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Elotuzumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten</p>

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20 wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Daten zur Symptomatik wurden unverblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

In die MMRM-Analyse konnten zudem basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. Wie in Tabelle 4-40 dargestellt, konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Tabelle 4-40: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ- MY20 nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	E-Ld			Ld		
	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)	Patienten (n)	Auswertbare Patienten n (%)	ITT-Rücklaufquote (%)
Berücksichtigungsanteil im MMRM*	321	298 (92,8)		325	295 (90,8)	
Baseline	321	298 (92,8)	92,8	325	304 (93,5)	93,5
Zyklus 1	319	269 (84,3)	83,8	316	265 (83,9)	81,5
Zyklus 2	316	299 (94,6)	93,1	313	289 (92,3)	88,9
Zyklus 3	311	285 (91,6)	88,8	304	280 (92,1)	86,2
Zyklus 4	307	283 (92,2)	88,2	292	264 (90,4)	81,2

Zyklus 5	296	270 (91,2)	84,1	276	244 (88,4)	75,1
Zyklus 6	285	264 (92,6)	82,2	256	230 (89,8)	70,8
Zyklus 7	277	254 (91,7)	79,1	246	218 (88,6)	67,1
Zyklus 8	265	242 (91,3)	75,4	226	205 (90,7)	63,1
Zyklus 9	254	228 (89,8)	71,0	218	193 (88,5)	59,4
Zyklus 10	238	217 (91,2)	67,6	208	181 (87)	55,7
Zyklus 11	231	208 (90)	64,8	194	170 (87,6)	52,3
Zyklus 12	224	207 (92,4)	64,5	181	168 (92,8)	51,7
Zyklus 13	216	192 (88,9)	59,8	176	161 (91,5)	49,5
Zyklus 14	207	191 (92,3)	59,5	171	154 (90,1)	47,4
Zyklus 15	199	184 (92,5)	57,3	157	145 (92,4)	44,6
Zyklus 16	189	174 (92,1)	54,2	152	132 (86,8)	40,6
Zyklus 17	187	174 (93)	54,2	146	134 (91,8)	41,2
Zyklus 18	181	165 (91,2)	51,4	142	133 (93,7)	40,9
Zyklus 19	173	151 (87,3)	47,0	138	120 (87)	36,9
Zyklus 20	163	149 (91,4)	46,4	125	108 (86,4)	33,2
Zyklus 21	156	144 (92,3)	44,9	116	103 (88,8)	31,7
Zyklus 22	151	142 (94)	44,2	108	99 (91,7)	30,5
Zyklus 23	147	142 (96,6)	44,2	104	94 (90,4)	28,9
Zyklus 24	144	131 (91)	40,8	97	86 (88,7)	26,5
Zyklus 25	138	122 (88,4)	38,0	87	79 (90,8)	24,3
Zyklus 26	133	121 (91)	37,7	82	71 (86,6)	21,8
Zyklus 27	115	100 (87)	31,2	68	58 (85,3)	17,8
Zyklus 28	98	87 (88,8)	27,1	50	43 (86)	13,2
Zyklus 29	80	72 (90)	22,4	40	35 (87,5)	10,8
Zyklus 30	66	58 (87,9)	18,1	33	30 (90,9)	9,2
Zyklus 31	61	56 (91,8)	17,4	29	26 (89,7)	8,0
Zyklus 32	52	43 (82,7)	13,4	23	21 (91,3)	6,5
Zyklus 33	44	39 (88,6)	12,1	21	20 (95,2)	6,2
Zyklus 34	39	34 (87,2)	10,6	14	12 (85,7)	3,7
Zyklus 35	29	21 (72,4)	6,5	10	9 (90)	2,8
Zyklus 36	16	15 (93,8)	4,7	7	7 (100)	2,2
Zyklus 37	10	9 (90)	2,8	6	5 (83,3)	1,5
Zyklus 38	8	8 (100)	2,5	4	4 (100)	1,2
Zyklus 39	5	5 (100)	1,6	2	2 (100)	0,6
Zyklus 40	4	4 (100)	1,2	2	2 (100)	0,6
Zyklus 41	3	1 (33,3)	0,3	0	0 (0)	0,0

Zyklus 42	1	1 (100)	0,3	0	0 (0)	0,0
Studienende	208	130 (62,5)	40,5	259	167 (64,5)	51,4
* Patienten mit Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert gingen in die MMRM-Analyse ein						

In der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ spielt die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population zur Einschätzung der Verzerrung der Ergebnisse eine große Rolle. Diese beträgt in beiden Behandlungsgruppen bis zum 6. Zyklus über 70% (vgl. Tabelle 4-42). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung liegt bei durchschnittlich 2 Zyklen²² (vgl. Tabelle 4-50). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Ereignisse vor dem 6. Zyklus eintritt. Damit basiert die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf einer ausreichend großen Rücklaufquote, sodass keine weitere bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Das Verzerrungspotential wird daher aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

²² Zyklusdauer = 28 Tage

Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20

EORTC QLQ-MY20	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Krankheits-symptome	320	25,37	20,50	-2,85	0,94	313	26,78	21,51	-1,9	0,97	-0,95	(-3,057; 1,157)	0,3764	-0,06	(-0,211; 0,100)
Nebenwirkungen der Behandlung	320	18,47	15,73	4,14	0,68	314	19,36	15,35	4,31	0,70	-0,17	(-1,680; 1,338)	0,8238	-0,01	(-0,169; 0,142)

EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-41).

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-42).

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

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20

EORTC QLQ-MY20	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾				
	N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		N	Patienten mit Ereignis					Mediane Zeit in Monaten	
		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾	HR	95% KI	p-Wert
Krankheits-symptome	321	209	65,1	2,3	(1,620; 3,041)	325	206	63,4	1,8	(1,521; 2,777)	0,9208	(0,759; 1,116)	0,4010
Nebenwirkungen der Behandlung	321	233	72,6	1,5	(1,421; 1,587)	325	234	72,0	1,4	(1,388; 1,521)	0,9876	(0,823; 1,185)	0,8934

EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; KME = Kaplan-Meier-Schätzer; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand von 6 Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. erfasst. Dabei handelt es sich um:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 globale Skala: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität • 5 funktionale Skalen: Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Kognitive Funktion <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und das Studienende.</p> <p>Die Änderung der Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt wird über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Elotuzumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

In die MMRM-Analyse konnten zudem basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. Wie in Tabelle 4-35 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.4) dargestellt, konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

In der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ spielt die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population zur Einschätzung der Verzerrung der Ergebnisse eine große Rolle. Diese beträgt in beiden Behandlungsgruppen bis zum 6. Zyklus über 70%. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung liegt bei durchschnittlich 2 Zyklen²³ (vgl. Tabelle 4-46). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Ereignisse vor dem 6. Zyklus eintritt. Damit basiert die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf einer ausreichend großen Rücklaufquote, sodass keine weitere bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

²³ Zyklusdauer = 28 Tage

Das Verzerrungspotential wird daher aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	E-Ld					Ld					E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾				
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Globale Gesundheitsskala															
insgesamt	319	62,91	20,99	-3,27	1,03	314	59,32	23,32	-2,94	1,06	-0,33	(-2,465; 1,811)	0,7641	-0,02	(-0,173; 0,138)
Funktionale Skalen															
Physische Funktion	319	72,86	22,77	-3,84	1,02	314	68,87	23,57	-2,49	1,06	-1,34	(-3,663; 0,974)	0,2551	-0,07	(-0,228; 0,083)
Rollenfunktion	319	68,98	31,22	-5,65	1,47	314	66,89	32,62	-6,65	1,51	1,01	(-2,211; 4,228)	0,5387	0,04	(-0,118; 0,194)
Emotionale Funktion	319	78,17	20,79	-2,25	1,02	314	73,89	22,66	-1,22	1,05	-1,03	(-3,343; 1,275)	0,3794	-0,06	(-0,212; 0,100)
Kognitive Funktion	319	81,53	21,18	-6,82	1,08	314	80,24	22,02	-7,19	1,12	0,37	(-2,053; 2,799)	0,7630	0,02	(-0,137; 0,175)
Soziale Funktion	319	76,07	27,49	-5,32	1,29	314	75,73	26,78	-4,98	1,34	-0,35	(-3,174; 2,482)	0,8101	-0,01	(-0,170; 0,141)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten															

Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-45).

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽²⁾				
	N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		HR	95% KI	p-Wert
		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾			
Globale Gesundheitsskala													
Insgesamt	321	226	70,4	1,52	(1,421; 1,851)	325	229	70,5	1,52	(1,421; 1,851)	0,9115	(0,758; 1,096)	0,3247
Funktionale Skalen													
Physische Funktion	321	232	72,3	1,45	(1,421; 1,752)	325	210	64,6	1,72	(1,421; 2,347)	1,0795	(0,895; 1,302)	0,4240
Rollenfunktion	321	216	67,3	2,31	(1,686; 3,273)	325	202	62,2	1,95	(1,587; 2,446)	0,9498	(0,784; 1,151)	0,5993
Emotionale	321	223	69,5	1,79	(1,488; 2,281)	325	201	61,8	2,12	(1,587; 2,512)	1,0316	(0,851; 1,251)	0,7513

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

Funktion													
Kognitive Funktion	321	210	65,4	2,31	(1,719; 3,240)	325	204	62,8	3,24	(2,446; 3,504)	1,0421	(0,859; 1,264)	0,6755
Soziale Funktion	321	206	64,2	2,45	(1,818; 3,240)	325	212	65,2	2,28	(1,686; 2,579)	0,893	(0,737; 1,082)	0,2484

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; KME = Kaplan-Meier-Schätzer; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

- (1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand von 2 Skalen des EORTC QLQ-MY20-Fragebogens Version 3.0. erfasst. Dabei handelt es sich um:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zukunftsperspektiven • Körperbild <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und das Studienende.</p> <p>Die Änderung der Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt wird über den Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) von Elotuzumab vs. Komparator inkl. 95 %-KI mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt.</p> <p>Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Sensitivitätsanalyse Zeit bis zur Verschlechterung anhand der validierten MID von 10 Punkten</p>

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ELOQUENT 2 (CA204004)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

In die MMRM-Analyse konnten zudem basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens nicht alle randomisierten Patienten eingehen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. Wie in Tabelle 4-40 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5) dargestellt, konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten in die MMRM-Analyse eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

In der zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ spielt die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population zur Einschätzung der Verzerrung der Ergebnisse eine große Rolle. Diese beträgt in beiden Behandlungsgruppen bis zum 6. Zyklus über 70% (vgl. Tabelle 4-50). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung liegt bei durchschnittlich 2 Zyklen²⁴ (vgl. Tabelle 4-50). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Ereignisse vor dem 6. Zyklus eintritt. Damit basiert die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auf einer ausreichend großen Rücklaufquote, sodass keine weitere bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird daher aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

²⁴ Zyklusdauer = 28 Tage

Tabelle 4-49: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

EORTC QLQ-MY20	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Zukunfts- perspektiven	320	59,15	25,39	7,79	1,12	313	54,65	27,19	7,84	1,16	-0,05	(-2,630; 2,527)	0,9684	0	(-0,158; 0,153)
Körperbild	320	79,44	28,55	-4,79	1,36	313	80,71	28,40	-5,87	1,40	1,09	(-2,003; 4,176)	0,49	0,04	(-0,111; 0,200)

EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt bei keinem der oben genannten Endpunkte oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-49).

In der nachfolgenden Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung) kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung): Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

EORTC QLQ-MY20	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾				
	N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		N	Patienten mit Ereignis		Mediane Zeit in Monaten		HR	95% KI	p-Wert
		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾		n	%	KME	95% KI ⁽¹⁾			
Zukunftsperspektiven	321	185	57,6	3,3	(2,347; 5,421)	325	169	52,0	4,7	(3,273; 7,273)	1,1022	(0,895; 1,358)	0,3611
Körperbild	321	175	54,5	5,4	(4,231; 6,744)	325	175	53,8	4,2	(3,240; 5,355)	0,8727	(0,707; 1,077)	0,2046

EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; KME = Kaplan-Meier-Schätzer; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten

(1) Das 2-seitige 95%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (2) Cox-Modell mit Werten zu Studienbeginn als Kovariate.

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

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ELOQUENT 2 (CA204004)	<p>Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 60 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 60 Tagen nach Ende der Behandlung, je nach dem, was zuerst auftrat. • Die Analyse beruht auf den behandelten Patienten. • Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 17.0. • UE auf PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) werden bei einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (jegliche UE) bzw. $\geq 5\%$ (UE Grad 3-4, SUE, Therapieabbrüche wegen UE) in mindestens einer der Behandlungsgruppen dargestellt <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Jegliches UE</u>: Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • <u>UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4</u> nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. • <u>Schwerwiegendes UE</u> (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> ▪ zum Tod führte ▪ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) ▪ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) ▪ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte ▪ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war ▪ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer

Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen), potentiell durch das Arzneimittel hervorgerufene Leberinsuffizienz.

- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.
- Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.
- Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.
- SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.
- UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit:

- Zeit bis zum ersten Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (NW)
- Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse
 - Infusionsreaktionen (nach Einschätzung des Prüfarztes im kausalen Zusammenhang mit der Infusion von Elotuzumab stehendes UE)
 - In zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftretende, prädefinierte UE (prädefinierte UE, welche innerhalb von 24 Stunden nach Infusion beginnen; unabhängig vom kausalen Zusammenhang zur Infusion von Elotuzumab)
 - Sekundäre maligne Tumorerkrankungen
- Ergänzende Information: Inzidenz von Anti-Elotuzumab-Antikörpern

Die dargestellten Daten der Hauptanalyse beruhen auf den Ergebnissen der Interimsanalyse für den Endpunkt PFS am 29.10.2014. Zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse (29.10.2015) war für das zugehörige Addendum zum CSR keine erneute Auswertung der unerwünschten Ereignisse vorgesehen. Die erhobenen Daten werden als Sensitivitätsanalyse für die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit

Studie ELOQUENT 2 (CA204004)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt. Diese Population weicht in der E-Ld-Gruppe um 3 (1%) und in der Ld-Gruppe um 8 (2,5%) Patienten von der randomisierten Population ab. Die nicht in der Auswertung enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers hingegen beeinflusst die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zur Verträglichkeit. Während die UE Grad 3-4 und die SUE nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben werden, kann die subjektive Beeinflussung bei jeglichen UE und Therapieabbrüchen wegen UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Behandlungsdauer ist in der E-Ld-Gruppe deutlich länger als in der Ld-Gruppe. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten. Bei jeglichen UE und UE Grad 3-4 ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 0,07 bis 3,09 Monaten (vgl. Tabelle 4-53) deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer von 14 bis 18 Monaten (vgl. Tabelle 4-10). Daher ist hier kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten. Bei SUE liegt die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 11,01 bis 13,40 Monaten (vgl. Tabelle 4-53) hingegen nah an der medianen Therapiedauer, sodass eine informative Zensierung hier nicht ausgeschlossen werden kann. Bei den Therapieabbrüchen wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für die UE Grad 3-4 als niedrig, das Verzerrungspotential für jegliche UE, SUE und Therapieabbrüche wegen UE als hoch eingestuft.

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

In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse der Gesamtraten der vier Kategorien der unerwünschten Ereignisse dargestellt. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt je Kategorie im Zusammenhang mit den Kaplan-Meier-Kurve und der Analyse der UE auf PT-Ebene. Dabei ist die Add-On-Therapiesituation des monoklonalen Antikörpers Elotuzumab zu berücksichtigen.

Elotuzumab ist als Add-On-Therapie zu der bereits kombinierten Basistherapie aus Lenalidomid und Dexamethason indiziert. Die Gabe einer Dreifachkombination führt erwartungsgemäß zu einem Anstieg der unerwünschten Ereignisse verglichen mit der Zweifachkombination Ld allein, u.a. auch aufgrund der intravenösen Verabreichung des Antikörpers. Neben der Applikationsform kann auch die Tatsache des unverblindeten Studiendesigns zu Häufungen von Nebenwirkungen in der E-Ld-Gruppe führen. Die Ld-Patienten erhalten zusätzlich zur oralen Applikation von Lenalidomid und Dexamethason eine mehrstündige Elotuzumab-Infusion inklusive einer Prämedikation in der Tagesklinik. Aufgrund des längeren Aufenthalts und des engmaschigeren Monitorings durch das medizinische Personal in diesem Umfeld sind sie eher für Nebenwirkungen sensibilisiert als Patienten, die nicht in diesem besonderen Setting behandelt werden („Tagesklinikeffekt“).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Datenschnitt 29.10.2014)

UE bis 60 Tage nach Behandlungsende	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE ⁽³⁾	318	316 (99,4)	2 (0,6)	0,07 [0,07; 0,10]	317	314 (99,1)	3 (0,9)	0,20 [0,13; 0,23]	1,30 [1,10; 1,52]	0,0005	-0,13
UE Grad 3-4	318	275 (86,5)	43 (13,5)	2,46 [1,64; 3,52]	317	241 (76,0)	76 (24,0)	3,09 [1,87; 4,17]	1,20 [1,00; 1,43]	0,0421	-0,63
schwerwiegende UE	318	208 (65,4)	110 (34,6)	11,01 [9,03; 13,04]	317	179 (56,5)	138 (43,5)	13,40 [10,22; 18,60]	1,09 [0,89; 1,34]	0,3900	-2,39
Therapieabbruch wegen UE	318	83 (26,1)	235 (73,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	317	85 (26,8)	232 (73,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,84 [0,62; 1,14]	0,2636	N.A.

AD = Absolute Differenz der medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der behandelten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(3) Hierbei wurden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden nur ergänzend dargestellt.

Datenschnitt: 29.10.2014

Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)

Jegliche UE werden nur ergänzend dargestellt, da bei diesem Endpunkt auch Ereignisse erfasst werden, die nicht direkt patientenrelevant sind.

In beiden Behandlungsgruppen berichten 99% der Patienten im Laufe der Studie das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses wird mit einem HR von 1,27 (95 %-KI: 1,09; 1,49) ein signifikantes ($p=0,0009$) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE beträgt 0,13 Monate, mit medianen Zeiten von 0,07 und 0,2 Monaten für E-Ld und Ld, respektive. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 6) liegen somit sehr nah beieinander und ermöglichen kaum weitere Schlussfolgerungen.

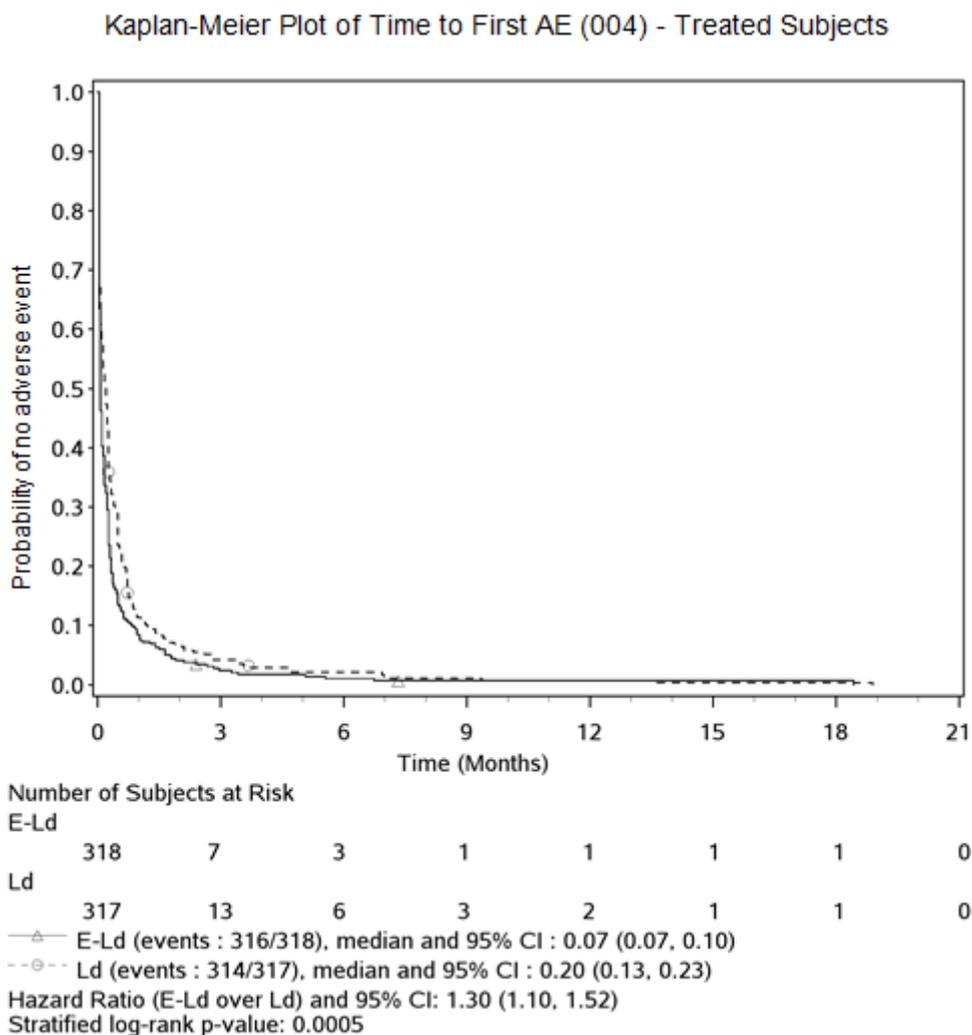


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse aus ELOQUENT 2

Die Analyse der UE auf PT-Ebene ($\geq 10\%$) (vgl. Tabelle 4-54) zeigt, dass bei den meisten UE kein Unterschied von mehr als 10 Prozentpunkten zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt. Ausnahmen bilden Fieber ($\Delta=12,8$), Husten ($\Delta=13,4$) und Diarrhö ($\Delta=10,9$). Die genannten UE sind dabei zu mindestens 90% dem Grad 1-2 zuzuordnen. In der Auswertung nach Grad 3-4 bzgl. dieser UE (vgl. Tabelle 4-55) wird entsprechend kein Unterschied von mehr als 5 Prozentpunkten festgestellt.

Die im Vergleich zur Ld-Gruppe häufiger auftretenden UE Husten und Fieber sind durch den zeitlichen Zusammenhang auf die Infusion mit Elotuzumab zurückzuführen. Insgesamt berichteten 60% der Patienten in der E-Ld-Gruppe prädefinierte UE, die in zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen (siehe auch Zusatzanalyse 2). Die häufigsten UE sind dabei u.a. Husten (13,8%) und Fieber (12,6%). In der Ld-Gruppe treten aufgrund der ausschließlich oralen Applikation definitionsgemäß keine mit einer Infusion im zeitlichen Zusammenhang stehenden UE auf.

Der dargestellte Unterschied der UE Fieber und Husten beruht damit ausschließlich auf den UE, die aufgrund des Zeitpunktes des Auftretens mit der Infusion in Verbindung gebracht werden. Dabei treten die vom Prüfarzt als Infusionsreaktionen bewerteten UE zumeist ausschließlich zu Beginn der Therapie auf (vgl. Zusatzanalyse 2) und belasten den Patienten im Laufe der Therapie nicht mehr.

Diarrhö stellt ein durchaus bekanntes UE bei der Therapie mit Lenalidomid dar, welches zudem von den Patienten mit dem Bewusstsein des Erhalts einer Dreifachkombination eher genannt werden könnte. Diarrhö wurde ebenfalls als krankheitsbedingtes Symptom gemäß EORTC QLQ-C30 erhoben (vgl. 4.3.1.3.1.4). Die Analyse des Einzelsymptoms zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das numerisch häufiger auftretende UE Diarrhö scheint - auch aufgrund des zumeist nur leichten bzw. moderaten Schweregrades - keine klinische Relevanz für den Patienten zu besitzen. Auch die Ergebnisse der im EORTC QLQ-MY20 u.a. ermittelten Beeinträchtigung der Patienten durch Nebenwirkungen der Behandlung zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Das subjektive Empfinden des Patienten bzgl. der Nebenwirkungen scheint nicht beeinträchtigt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 10\%$ aus ELOQUENT 2

	E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Nasopharyngitis	318	78 (24,5)	317	61 (19,2)	5,3
Infektionen der oberen Atemwege	318	72 (22,6)	317	55 (17,4)	5,2
Bronchitis	318	55 (17,3)	317	51 (16,1)	1,2
Pneumonie	318	48 (15,1)	317	37 (11,7)	3,4
Infektion der Atemwege	318	34 (10,7)	317	30 (9,5)	1,2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber	318	119 (37,4)	317	78 (24,6)	12,8
Fatigue	318	149 (46,9)	317	123 (38,8)	8,1
Asthenie	318	70 (22,0)	317	53 (16,7)	5,3
Peripheres Ödem	318	82 (25,8)	317	70 (22,1)	3,7
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums					
Husten	318	100 (31,4)	317	57 (18,0)	13,4
Dyspnoe	318	69 (21,7)	317	59 (18,6)	3,1
Schmerzen im Oropharynx	318	32 (10,1)	317	14 (4,4)	5,7
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Neutropenie	318	107 (33,6)	317	135 (42,6)	-9
Lymphopenie	318	42 (13,2)	317	22 (6,9)	6,3
Magen-Darm Erkrankungen					
Diarrhö	318	149 (46,9)	317	114 (36,0)	10,9

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

Obstipation	318	113 (35,5)	317	86 (27,1)	8,4
Übelkeit	318	76 (23,9)	317	68 (21,5)	2,4
Erbrechen	318	46 (14,5)	317	28 (8,8)	5,7
Bauchschmerzen	318	39 (12,3)	317	27 (8,5)	3,8
Dyspepsie	318	32 (10,1)	317	19 (6,0)	4,1
Muskelkrampf	318	95 (29,9)	317	84 (26,5)	3,4
Rückenschmerzen	318	90 (28,3)	317	89 (28,1)	0,2
Arthralgie	318	53 (16,7)	317	39 (12,3)	4,4
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen					
Schmerzen in den Extremitäten	318	52 (16,4)	317	32 (10,1)	6,3
Muskelschmerzen	318	41 (12,9)	317	28 (8,8)	4,1
Muskelschwäche	318	37 (11,6)	317	25 (7,9)	3,7
Knochenschmerzen	318	33 (10,4)	317	40 (12,6)	-2,2
Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend	318	32 (10,1)	317	26 (8,2)	1,9
Gefäßerkrankungen					
Hypertonie	318	30 (9,4)	317	12 (3,8)	5,6
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerz	318	49 (15,4)	317	24 (7,6)	7,8
Schwindel	318	45 (14,2)	317	37 (11,7)	2,5
Periphere Neuropathien	318	45 (14,2)	317	26 (8,2)	6
Dysgeusie	318	32 (10,1)	317	20 (6,3)	3,8
Parästhesien	318	32 (10,1)	317	29 (9,1)	1
Thrombozytopenie	318	86 (27,0)	317	72 (22,7)	4,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Verringerter Appetit	318	66 (20,8)	317	40 (12,6)	8,2

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

Hyperglykämie	318	55 (17,3)	317	43 (13,6)	3,7
Hypokaliämie	318	53 (16,7)	317	47 (14,8)	1,9
Hypokalzämie	318	43 (13,5)	317	31 (9,8)	3,7
Untersuchungen					
Gewichtsabnahme	318	44 (13,8)	317	19 (6,0)	7,8
Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen					
Prellungen	318	36 (11,3)	317	26 (8,2)	3,1
Augenerkrankungen					
Katarakt	318	38 (11,9)	317	20 (6,3)	5,6
Haut und Unterhauterkrankungen					
Ausschlag	318	58 (18,2)	317	58 (18,3)	-0,1
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der behandelten Patienten					

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Ein oder mehrere UE Grad 3-4 berichten 86,5% der Patienten in der E-Ld-Gruppe bzw. 76% der Patienten in der Ld-Gruppe. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-4 wird mit einem HR von 1,20 (95 %-KI: 1,00; 1,43) ein signifikantes ($p=0,0421$) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE Grad 3-4 beträgt 0,63 Monate. Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 7) liegen vor allem zu Beginn der Studie sehr nah beieinander und ermöglichen kaum weitere Schlussfolgerungen.

Kaplan-Meier Plot of Time to First Grade 3-4 AE (004) - Treated Subjects

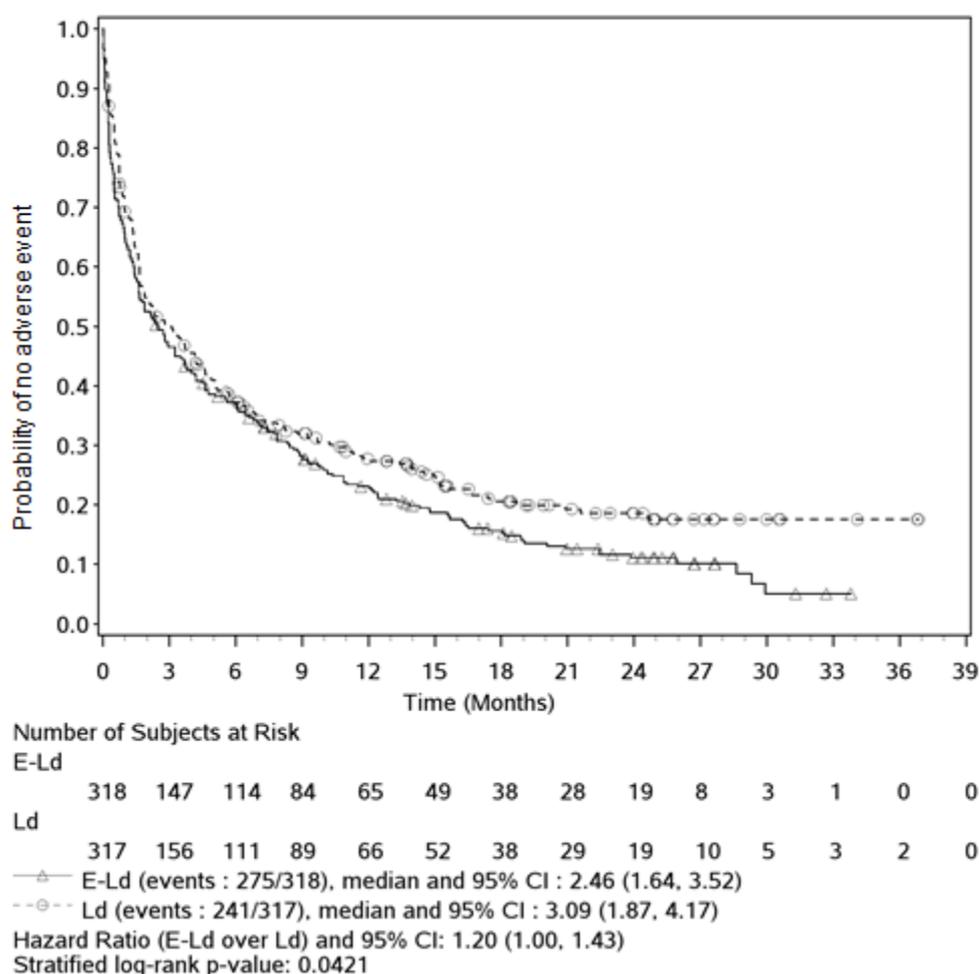


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus ELOQUENT 2

Die Betrachtung der UE Grad 3-4 auf PT-Ebene ($\geq 5\%$) zeigt, dass bei den UE Grad 3-4 bzgl. der Neutropenie ($\Delta-8,3$) und der Lymphopenie ($\Delta 5,6$) ein Unterschied von mehr als 5 Prozentpunkten zugunsten bzw. zuungunsten von Elotuzumab vorliegt (vgl. Tabelle 4-55). Die geringere Häufigkeit der Neutropenie in der E-Ld-Gruppe kann auf die am Abend vor der

Infusion von Elotuzumab stattfindenden Gabe von Dexamethason zurückgeführt werden. Die häufiger aufgetretenen Lymphopenien in der E-Ld-Gruppe sind laut EPAR nicht mit Infektionen assoziiert [12]. Zudem waren Lymphopenien nicht mit Krankenhausaufenthalten verbunden; die Inzidenz von Lymphopenien als SUE liegt unter 1%. Die festgestellten Unterschiede bzgl. Neutropenie und Lymphopenie werden daher als nicht bedeutsam klassifiziert.

Die übrigen unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 weisen einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf, der kleiner als 5 Prozentpunkte ist.

Das Ergebnis der Gesamtrate der UE Grad 3-4 wird demnach allein auf die Aufsummierung von nicht bedeutsamen Unterschieden zu einem signifikanten Unterschied zurückgeführt, wobei das Konfidenzintervall der Gesamtrate mit einer unteren Grenze bei 1,00 denkbar knapp ausfällt. Bei einigen Ereignissen (wie z.B. Neutropenie) sind sogar gegenläufige Effekte zugunsten von Elotuzumab zu beobachten.

In der Zusatzanalyse der Arzneimittelnebenwirkungen (NW) wird kein signifikanter Unterschied bei den NW Grad 3-4 festgestellt (vgl. Zusatzanalyse 1 auf Seite 143). Der bei den UE Grad 3-4 beobachtete signifikante Unterschied scheint demnach durch Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation begründet.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE Grad 3-4 auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ aus ELOQUENT 2

	E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Neutropenie	318	79 (24,8)	317	105 (33,1)	-8,3
Anämie	318	48 (15,1)	317	52 (16,4)	-1,3
Thrombozytopenie	318	37 (11,6)	317	36 (11,4)	0,2
Lymphopenie	318	28 (8,8)	317	10 (3,2)	5,6
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Pneumonie	318	33 (10,4)	317	23 (7,3)	3,1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fatigue	318	27 (8,5)	317	26 (8,2)	0,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hyperglykämie	318	23 (7,2)	317	14 (4,4)	2,8
Muskel-Skelett- und Bindegewebserkrankungen					
Rückenschmerz	318	16 (5,0)	317	14 (4,4)	0,6
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der behandelten Patienten					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein oder mehrere SUE berichten 65,4% der Patienten in der E-Ld-Gruppe bzw. 56,5% der Patienten in der Ld-Gruppe. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (HR =1,12 (95 %-KI: 0,91; 1,36); p-Wert=0,2758). Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten SUE beträgt 2,39 Monate.

Analog dazu liegen die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Behandlungsgruppen sehr nah beieinander und überschneiden sich mehrfach (Abbildung 8).

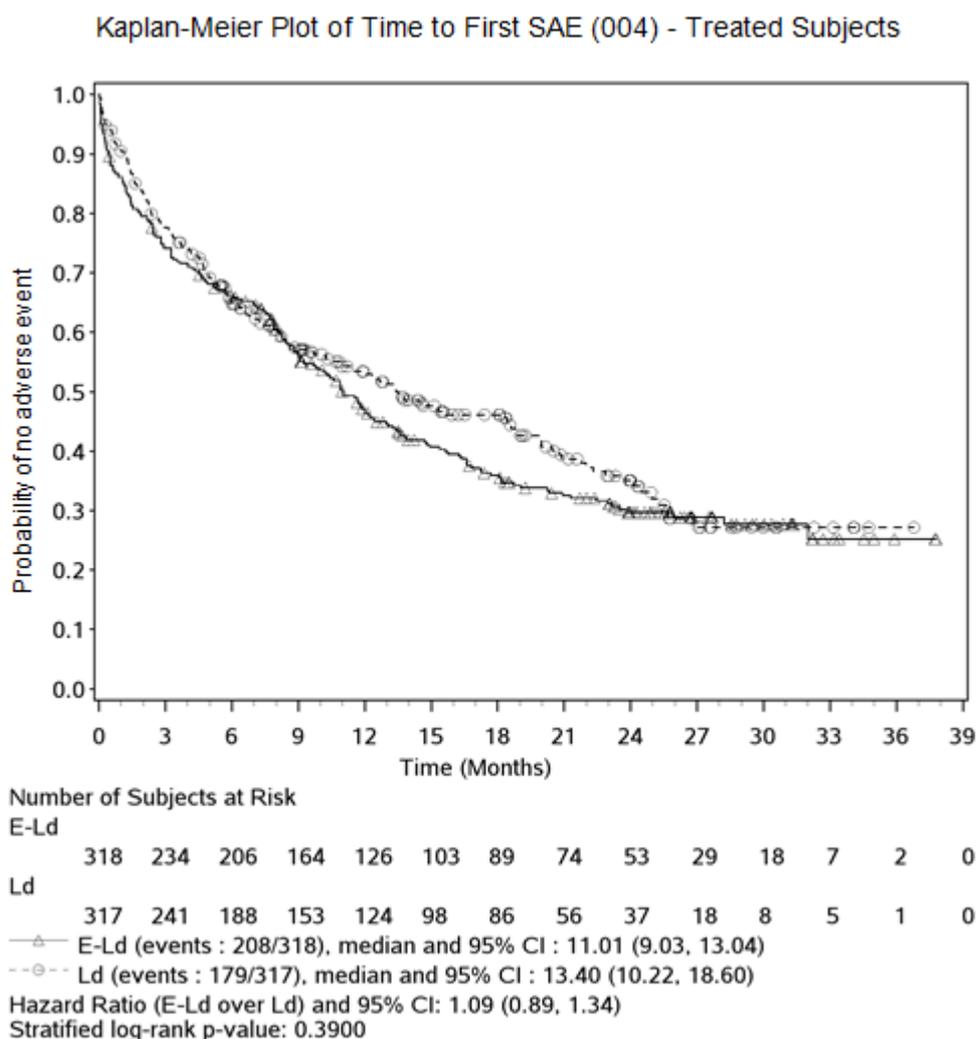


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus ELOQUENT 2

Die Betrachtung der SUE auf PT-Ebene ($\geq 5\%$) zeigt ebenfalls, dass bei den SUE kein Unterschied von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt (vgl. Tabelle 4-56). Dies ist vor dem Hintergrund der beschriebenen Dreifachkombination als positiv zu werten. Zudem handelt es sich (im Gegensatz zu jeglichen UE) bei den SUE um vom Prüfarzt objektiv als SUE eingestufte Ereignisse mit hoher Patientenrelevanz (bspw. Krankenhausaufenthalt infolge eines UE).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ aus ELOQUENT 2

	E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Δ Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Pneumonie	318	35 (11,0)	317	27 (8,5)	2,5
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber	318	22 (6,9)	317	15 (4,7)	2,2
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der behandelten Patienten					

UE die zum Therapieabbruch führen

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der E-Ld- (26,1%) und der Ld-Gruppe (26,8%) nahezu gleichhäufig auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE, welches zum Abbruch führte, war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Das mittels Überlebenszeitanalyse ermittelte Effektmaß (HR =0,84 (95 %-KI: 0,62; 1,14) p-Wert=0,2543) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei der Effektschätzer zugunsten von Elotuzumab ausgeprägt ist

Analog dazu liegen die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Behandlungsgruppen sehr nah beieinander und überschneiden sich mehrfach (Abbildung 9).

Kaplan-Meier Plot of Time to First AE Leading to Discontinuation (004) - Treated Subjects

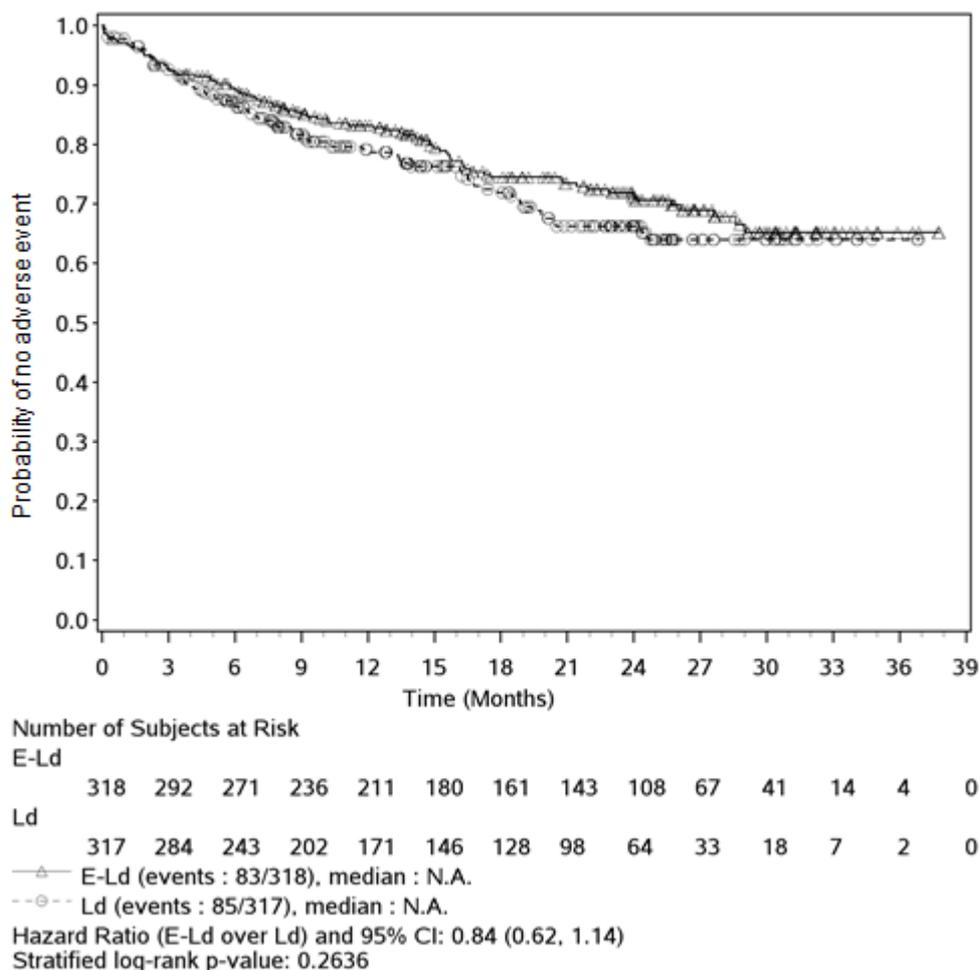


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Abbruch der Therapie führte aus ELOQUENT 2

Auf PT-Ebene waren unerwünschte Ereignisse die zum Abbruch der Therapie führten, selten (<5%). Ein Unterschied von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsgruppen liegt bei keinem der PTs vor. Dies ist auch bei diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der beschriebenen Add-On-Therapiesituation als positiv zu werten. Die zwischen den Behandlungsgruppen festgestellten Unterschiede bei den UE scheinen nicht so schwerwiegend bzw. patientenrelevant zu sein, dass sie zum häufigeren Abbruch der Therapie mit Elotuzumab führen.

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

Die Sensitivitätsanalyse der Verträglichkeit zum Datenschnitt 29.10.2015 bestätigt die Ergebnisse der in Tabelle 4-53 dargestellten Ergebnisse ein Jahr zuvor (vgl. Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Datenschnitt 29.10.2015)

UE bis 60 Tage nach Behandlungsende	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliches UE	318	316 (99,4)	2 (0,6)	0,07 [0,07; 0,10]	317	314 (99,1)	3 (0,9)	0,20 [0,13; 0,23]	1,30 [1,11; 1,53]	0,0003	318
UE Grad 3-4	318	282 (88,7)	36 (11,3)	2,43 [1,61; 3,25]	317	248 (78,2)	69 (21,8)	3,09 [1,87; 4,17]	1,22 [1,02; 1,45]	0,0264	318
schwerwiegende UE	318	223 (70,1)	95 (29,9)	11,01 [9,03; 13,04]	317	190 (59,9)	127 (40,1)	13,40 [10,22; 18,60]	1,06 [0,87; 1,29]	0,5716	318
Therapieabbruch wegen UE	318	96 (30,2)	222 (69,8)	N.A. [37,98; N.A.]	317	94 (29,7)	223 (70,3)	N.A. [30,78; N.A.]	0,81 [0,61; 1,08]	0,1583	318

AD = Absolute Differenz der medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der behandelten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

(2) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

Datenschnitt: 29.10.2015

Zusatzanalyse 1: Arzneimittelnebenwirkungen

Bei den Arzneimittelnebenwirkungen (NW), also den unerwünschten Ereignissen, die im kausalen Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation stehen, werden keine signifikanten Unterschiede bei den patientenrelevanten Grad 3-4 NW, schwerwiegenden NW und NW, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, festgestellt. Insbesondere bei den NW Grad 3-4 zeigt sich keinerlei Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,03, 95% KI [0,85; 1,27]). Der signifikante Unterschied bei den UE Grad 3-4, unabhängig vom kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation, bestätigt sich in dieser Analyse nicht und scheint demnach durch Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation begründet zu sein.

Tabelle 4-58: Zusatzanalyse 1: Ergebnisse für Arzneimittelnebenwirkungen (NW) aus ELOQUENT 2 – Zeit bis zum ersten Auftreten der NW

UE bis 60 Tage nach Behandlungsende	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR ⁽¹⁾ [95 %-KI]	p-Wert ⁽²⁾	AD in Monaten
Jegliche NW	318	293 (92,1)	25 (7,9)	0,30 [0,26; 0,36]	317	277 (87,4)	40 (12,6)	0,56 [0,49; 0,72]	1,25 [1,06; 1,48]	0,0071	-0,16
NW Grad 3-4	318	199 (62,6)	119 (37,4)	8,11 [5,75; 11,53]	317	187 (59,0)	130 (41,0)	6,64 [4,76; 13,37]	1,03 [0,85; 1,27]	0,7418	1,47
schwerwiegende NW	318	101 (31,8)	217 (68,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	317	75 (23,7)	242 (76,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,18 [0,87; 1,60]	0,2802	N.A.
Therapieabbruch wegen NW	318	41 (12,9)	277 (87,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	317	47 (14,8)	270 (85,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,74 [0,49; 1,14]	0,1685	N.A.

AD = Absolute Differenz der medianen Zeiten bis zum ersten Auftreten; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der behandelten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NW = Arzneimittelnebenwirkungen

(1) Cox-Modell stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.
(2) Log-rank Test stratifiziert nach Baseline β 2-Mikroglobulin, Anzahl der Vortherapien und Vortherapie mit IMiD lt. IVRS.

Datenschnitt: 29.10.2014

Zusatzanalyse 2: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll waren drei unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind in Tabelle 4-59 mit ihren Häufigkeiten dargestellt.

Tabelle 4-59: Zusatzanalyse 2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus ELOQUENT 2

Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	ELOQUENT 2 (CA204004)	
	E-Ld N=318	Ld N=317
	n (%)	n (%)
Infusionsreaktion(en)	34 (10,7)	0 (0)
In zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftretende, prädefinierte UE	109 (60,1)	0 (0)
Sekundäre maligne Tumorerkrankungen	22 (6,9)	13 (4,1)
Datenschnitt: 29.10.2014		

Infusionsreaktionen

Die Infusion mit dem monoklonalen Antikörper Elotuzumab wurde gut vertragen und rief nur bei wenigen Patienten leichte Infusionsreaktionen hervor. Lediglich bei 11% der 318 mit Elotuzumab behandelten Patienten wurden vom Prüfarzt Infusionsreaktionen festgestellt. Die meisten Infusionsreaktionen (29 von 34 Patienten) waren dem Schweregrad 1 oder 2 zuzuordnen. Infusionsreaktionen vom Schweregrad 3 traten bei 5 Patienten in Form von Brustschmerz, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diarrhö und Angioödem auf. Infusionsreaktionen vom Schweregrad 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Keine der Infusionsreaktionen wurde als schwerwiegendes Ereignis klassifiziert, d.h. führte beispielsweise nicht zu einer stationären Aufnahme des Patienten.

Die meisten Infusionsreaktionen traten erwartungsgemäß im ersten Zyklus auf (69,7%). Bei den meisten dieser Patienten war es jedoch möglich, die Elotuzumab-Infusion ohne Auftreten weiterer Infusionsreaktionen fortzusetzen. Lediglich neun Patienten zeigten in zwei oder mehr Zyklen Infusionsreaktionen.

Insgesamt brachen 2 der 318 Elotuzumab-Patienten die Studie wegen Infusionsreaktionen (Brustschmerz und Herzinsuffizienz) ab. Beide Patienten litten bereits im Vorfeld der Studie unter ischämischen Herzerkrankungen.

Außer der im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Elotuzumab umgesetzten Prämedikation zur Abmilderung der Infusionsreaktionen sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

In zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftretende, prädefinierte UE

Neben den vom Prüfarzt festgestellten Infusionsreaktionen, wurden prädefinierte UE dokumentiert, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten. Diese werden aufgrund fehlender klinischer Relevanz im Studienbericht nicht gesondert diskutiert [27]; nur bei den vom Prüfarzt festgestellten Infusionsreaktionen ist neben dem zeitlichen auch ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich. Die Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber im Folgenden kurz dargestellt.

Bei 60% der mit Elotuzumab behandelten Patienten traten prädefinierte UE innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf. Dabei handelt es sich vor allem um Husten (13,8%), Dyspnoe (12,6%), Fieber (12,6) und Übelkeit (10,4%). Nahezu alle UE waren mild oder moderat (Grad 1-2) ausgeprägt. Lediglich 6 (1,9%) UE lassen sich dem Schweregrad 3-4 zuzuordnen. Dabei handelt es sich bei drei Patienten um Dyspnoe und jeweils einmal um Fieber, Übelkeit und grippeähnliche Erkrankung.

Sekundäre maligne Tumorerkrankungen

Sekundäre maligne Tumorerkrankungen stellen ein bereits bekanntes Risiko bei der Therapie mit Lenalidomid dar [35]. In der vorliegenden Studie wird kein signifikanter Unterschied bzgl. der Anzahl sekundärer maligner Tumorerkrankungen zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Die Anzahl sekundärer maligner Tumorerkrankungen ist insgesamt gering; bei 5,5% der Patienten traten nicht-Melanombedingter Hautkrebs, hämatologische Malignitäten oder solide Tumore auf. Dabei waren etwas mehr Patienten in der E-Ld-Gruppe (6,9%) als in der Ld-Gruppe (4,1%) betroffen. Das häufigere, jedoch nicht signifikante Auftreten kann weder in zeitlichen noch in kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Elotuzumab gebracht werden. Vielmehr werden andere Faktoren, wie z.B. der vorangegangene häufigere Melphalan-Einsatz in der E-Ld-Gruppe, diskutiert [27].

Außer den im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Elotuzumab umgesetzten Warnungen vor Risiken sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

Auftreten von Anti-Elotuzumab-Antikörpern

Wie bei allen therapeutisch eingesetzten Proteinen besteht auch bei Elotuzumab ein Immunogenitätspotential. Dementsprechend wurde die Bildung von Anti-Elotuzumab-Antikörpern (anti-drug antibody, ADA) im Zusammenhang mit der Studien-Behandlung untersucht. Bei 45 (15,1%) der Elotuzumab-Patienten wurden ADA nachgewiesen. Neutralisierende Anti-Elotuzumab-Antikörper (NAb, neutralizing antibodies) wurden bei 19 der 45 Patienten nachgewiesen. Der positive Antikörper-Nachweis war nur bei 2 Patienten (0,7%) persistent. Ein Einfluss der Entwicklung von Anti-Elotuzumab-Antikörpern auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit wird nicht festgestellt [12].

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es liegt nur eine Studie vor (ELOQUENT 2). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Übersicht

Im Studienprotokoll sind umfangreiche Subgruppenanalysen für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit definiert. Die folgende Übersicht zeigt a priori geplante und post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-60: A priori und post hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)	Mortalität (OS) Morbidität (PFS)	Verträglichkeit (UE)	BPI-SF EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20
Demografische Charakteristika				
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 75 Jahre ▪ ≥ 75 Jahre 	a priori geplant	post hoc	post hoc
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ ≥ 65 Jahre 	a priori geplant	post hoc	post hoc
Altersgruppe III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre ▪ > 65 - < 75 Jahre ▪ > 75 Jahre 	post hoc	a priori geplant	n.d.
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Männlich ▪ weiblich 	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Ethnie I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ afroamerikanisch ▪ asiatisch ▪ andere 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.
Ethnie II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weiß ▪ andere 	post hoc	post hoc	n.d.
Region I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europäische Union ▪ Nord-Amerika ▪ Japan ▪ Rest der Welt 	a priori geplant	a priori geplant	post hoc
Region II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa ▪ andere 	post hoc	post hoc	n.d.

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

Baseline Charakteristika (Laborwerte)					
Baseline β 2 Mikroglobulin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3,5mg/L ▪ \geq 3,5mg/L 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Baseline Kreatinin-Clearance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 60ml/min ▪ \geq 60ml/min 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Baseline LDH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 300IU/L ▪ \geq 300IU/L 	a priori geplant	n.d.	n.d.	
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere					
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-1 ▪ 2 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.	
ISS Stage	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I ▪ II ▪ III 	a priori geplant	n.d.	post hoc	
Myelom Risiko I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch ▪ niedrig ▪ normal 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.	
Myelom Risiko II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch ▪ niedrig oder normal 	post hoc	post hoc	n.d.	
Zytogenetische Abnormalitäten; FISH-Analyse nach:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ del 17p ▪ 1 q21 ▪ t(14; 16) ▪ t(4; 14) ▪ t(14; 20) ▪ del 13 ▪ hypodiploidy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.

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

Zeit seit der Erstdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < Median ▪ ≥ Median 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Extramedulläres Plasmozytom	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Anzahl und Art der Vortherapie				
Anzahl vorangegangener Therapien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 ▪ 2 ▪ 3 	a priori geplant	a priori geplant	n.d.
Vorangegangene Therapie mit IMiD I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine ▪ ausschließlich IMiD ▪ andere 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit IMiD II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine ▪ ausschließlich IMiD oder andere 	post hoc	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Therapie mit Lenalidomid	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Vorangegangene Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ja ▪ nein 	a priori geplant	n.d.	n.d.
Ansprechen auf die vorangegangene Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-Ansprechen ▪ Rückfall ▪ unbekannt 	a priori geplant	n.d.	n.d.

UE = Unerwünschte Ereignisse

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IVRS = Interactive Voice Response System; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; ISS = International Staging System; LDH = Laktatdehydrogenase;

Myelom Risiko =

hoch: ISS Stufe II oder III und t(4;14) oder del/17p) Abnormalitäten

niedrig: ISS Stufe I oder II und Abwesenheit von t(4;14), del/17p) und 1q21 Abnormalitäten und Alter < 55 Jahre

normal: weder hohes noch niedriges Myelom Risikos (Merkmale treffen bei ausreichender Datenlage nicht zu)

n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc durchgeführt);

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

Der Trennpunkt bei Altersgruppe I ist a priori festgelegt und orientiert sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [44].

Der Trennpunkt bei Altersgruppe II ist a priori festgelegt; er orientiert sich zudem an den deutschen sozialrechtlichen Gegebenheiten [2].

Die Trennpunkte bei Altersgruppe III fassen die Trennpunkte bei Altersgruppe I und II in eine Operationalisierung zusammen. Die Operationalisierung ist für die Subgruppenauswertung der unerwünschten Ereignisse zudem a priori festgelegt.

Die Trennpunkte bei Ethnie I sind a priori festgelegt und werden um eine dichotome Operationalisierung Ethnie II ergänzt.

Die Trennpunkte bei Region I sind a priori festgelegt und werden um eine Europa-bezogene dichotome Operationalisierung (Region II) ergänzt.

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen der Baseline Laborwerte (β 2 Mikroglobulin, Baseline Kreatinin-Clearance, Baseline LDH) sind a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet [9].

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen der Krankheitsschwere (ECOG Performance Status, Zytogenetische Abnormalitäten, Zeit seit der Erstdiagnose, Extramedulläres Plasmozytom, ISS Stufe, Myelom Risiko I) sind a priori festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet[9]. Beim Subgruppenmerkmal Myelom Risiko II wird eine dichotome Operationalisierung ergänzt.

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen der Anzahl und Art der Vortherapie sind a priori festgelegt und orientieren sich an den Therapieschemata beim Multiplen Myelom. Beim Subgruppenmerkmal Vorangegangene Therapie mit IMiD II wird eine dichotome Operationalisierung ergänzt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (ELOQUENT 2) vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle untersuchten Endpunkte.

Übersicht über die ausgewerteten Subgruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,2 ist. In diesem Fall sind die in Abschnitt 4.2.5.5.2 beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

Endpunkte der Wirksamkeit und der Verträglichkeit (OS, PFS, UE)

Tabelle 4-61: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit

Subgruppen	Mor- talität	Mor- bidität	Verträglichkeit			
	OS	PFS	UE	UE Grad 3-4	SUE	Abbruch wg. UE
Demografische Charakteristika						
Altersgruppe I	0,0756	0,6388	0,9482	0,3267	0,7316	0,0912
Altersgruppe II	0,9950	0,4964	0,8916	0,6837	0,1283	0,4087
Altersgruppe III	0,1483	0,7830	0,9914	0,6223	0,1673	0,2350
Geschlecht	0,9810	0,3251	0,5841	0,9746	0,2198	0,4698
Ethnie I	0,3469	0,0886	0,4895	0,6020	0,7182	0,1957
Ethnie II	0,5613	0,0641	0,6284	0,5894	0,3644	0,4245
Region I	0,9669	0,7989	0,6355	0,9042	0,7670	0,8015
Region II	0,6488	0,3423	0,1957	0,9910	0,5316	0,6490
Baseline Charakteristika (Laborwerte)						
Baseline β 2 Mikroglobulin	0,7471	0,2854	n.d.			
Baseline Kreatinin-Clearance	0,7734	0,2376				
Baseline LDH	0,0204	0,1477				
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere						
ECOG Performance Status	0,0208	0,1668	0,1060	0,2593	0,3990	0,9518
ISS Stage	0,6795	0,4538	n.d.			
Myelom Risiko I	0,1934	0,4918	0,0843	0,7882	0,6930	0,5656

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

Myelom Risiko II	0,0694	0,4377	0,0493	n.d.	n.d.	n.d.
Zytogenetische Abnormalitäten; FISH-Analyse nach:						
▪ del 17p	0,2703	0,7795				
▪ 1 q21	0,9493	0,3463				
▪ t(14; 16)	0,0732	0,0871		n.d.		
▪ t(4; 14)	0,2816	0,3881				
▪ t(14; 20)	0,9997	0,9734				
▪ del 13	0,9845	0,6968				
▪ hypodiploidy	0,3696	0,5093				
Zeit seit der Erstdiagnose	0,7339	0,0808				
Extramedulläres Plasmozytom	0,1031	0,0117		n.d.		
Anzahl und Art der Vortherapie						
Anzahl vorangegangener Therapien	0,1672	0,5612	0,9915	0,6393	0,4523	0,9636
Vorangegangene Therapie mit IMiD I	0,6797	0,3394				
Vorangegangene Therapie mit IMiD II	0,4779	0,1494				
Vorangegangene Therapie mit Bortezomib	0,2790	0,7893				
Vorangegangene Therapie mit Lenalidomid	0,7648	0,5444		n.d.		
Vorangegangene Stammzelltransplantation	0,7709	0,5320				
Ansprechen auf die vorangegangene Therapie	0,0558	0,1058				
<p>UE = Unerwünschte Ereignisse, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMA = European Medicines Agency; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; ISS = International Staging System; IVRS = Interactive Voice Response System; LDH = Laktatdehydrogenase; n.d. = nicht durchgeführt (weder a priori geplant noch post hoc durchgeführt)</p>						

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität (BPI-SF, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität wurden im Studienprotokoll keine Subgruppenanalysen a priori geplant. Für das vorliegende Dossier werden die potentiellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Schweregrad und Region post hoc analysiert.

Für das Alter werden die zwei Trennpunkte (65 und 75 Jahre) ausgewertet, die für OS und PFS a priori definiert waren.

Die Subgruppenanalyse nach den Regionen (Europäische Union, Nord-Amerika, Japan, Rest der Welt) entspricht ebenfalls der für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte a priori definierter Analyse.

Die Krankheits schwere wird mit dem International Staging System (ISS) abgebildet. Andere mögliche Merkmale wie ECOG-Status und Myelom Risiko sind eher als Prognosefaktoren einzustufen.

Tabelle 4-62: Übersicht der der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität

	Alter I	Alter II	Geschlecht	Region	ISS
Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF					
Schmerzintensität					
insgesamt	0,6108	0,2004	0,9099	0,7896	0,8161
stärkster Schmerz	0,5088	0,0398	0,9241	0,6507	0,3237
geringster Schmerz	0,6341	0,4735	0,9660	0,7280	0,8083
durchschnittlicher Schmerz	0,4172	0,3722	0,7752	0,4194	0,6677
momentaner Schmerz	0,7267	0,5514	0,8007	0,7318	0,8364
Schmerzbeeinträchtigung					
insgesamt	0,9127	0,4643	0,2277	0,8139	0,7376
bzgl. allgemeiner Aktivität	0,8882	0,1438	0,4048	0,4079	0,9770
bzgl. Stimmung	0,3541	0,6296	0,1835	0,7953	0,4928

bzgl. Gehvermögen	0,4831	0,7418	0,1084	0,4596	0,6422
bzgl. normaler Arbeit/ Belastbarkeit	0,7152	0,7409	0,0803	0,6068	0,8004
bzgl. Beziehung zu anderen Menschen	0,9286	0,5419	0,0861	0,8077	0,3979
bzgl. Schlaf	0,6701	0,8959	0,9017	0,8993	0,8359
bzgl. Lebensfreude	0,8968	0,4717	0,2742	0,9250	0,6694
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30					
Symptomskalen					
Fatigue	0,4501	0,7303	0,9635	0,6918	0,7204
Übelkeit und Erbrechen	0,9332	0,8111	0,8043	0,0437	0,5006
Schmerz	0,6861	0,4461	0,4273	0,3827	0,8002
Einzelsymptome					
Dyspnoe	0,1077	0,0047	0,3625	0,9543	0,6220
Schlaflosigkeit	0,2346	0,7446	0,8780	0,8866	0,3043
Appetitlosigkeit	0,2095	0,1906	0,5646	0,9394	0,8113
Obstipation	0,6369	0,3997	0,8767	0,5191	0,5019
Diarrhoe	0,8652	0,7703	0,1048	0,3522	0,2001
Finanzielle Schwierigkeiten	0,0573	0,7723	0,1204	0,4389	0,1224
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20					
Krankheitssymptome	0,7916	0,4693	0,2096	0,9220	0,9562
Nebenwirkungen der Behandlung	0,8183	0,5575	0,4261	0,5299	0,9638
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30					
Globale Gesundheitsskala	0,3526	0,1469	0,8150	0,6581	0,9157

Funktionale Skalen					
Physische Funktion	0,3770	0,3978	0,5505	0,4645	0,4968
Rollenfunktion	0,8120	0,6998	0,3232	0,6784	0,8804
Emotionale Funktion	0,5227	0,1842	0,2108	0,8742	0,9315
Kognitive Funktion	0,4566	0,4808	0,4590	0,8036	0,9550
Soziale Funktion	0,7940	0,1918	0,0897	0,3461	0,5538
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20					
Zukunftsperspektiven	0,9810	0,9630	0,2520	0,8663	0,7614
Körperbild	0,1112	0,4169	0,2049	0,4151	0,1769
<p>BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; ISS = International Staging System</p> <p>Alter I = < 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre</p> <p>Alter II = < 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre</p>					

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für das Gesamtüberleben aus ELOQUENT 2

Patientengruppe	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten ⁽⁴⁾	321	136 (42,4)	43,66 [40,34; N.A.]	325	159 (48,9)	39,56 [33,25; N.A.]	0,77 [0,61; 0,97] 0,0257	
Demografische Charakteristika								
Altersgruppe I								0,0756
< 75 Jahre	253	110 (43,5)	43,66 [40,15; N.A.]	264	122 (46,2)	40,87 [35,15; N.A.]	0,86 [0,67; 1,12] 0,2584	
≥ 75 Jahre	68	26 (38,2)	N.A. [34,30; N.A.]	61	37 (60,7)	27,37 [20,96; 39,23]	0,51 [0,31; 0,85] 0,0083	
Altersgruppe III								0,1483
< 65 Jahre	134	48 (35,8)	N.A. [42,87; N.A.]	142	58 (40,8)	40,94 [39,56; N.A.]	0,77 [0,52; 1,13] 0,1777	
≥ 65 - 75 Jahre	119	62 (52,1)	35,02 [28,32; N.A.]	122	64 (52,5)	34,56 [30,09; N.A.]	0,95 [0,67; 1,35] 0,7927	

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

≥ 75 Jahre	68	26 (38,2)	N.A. [34,30; N.A.]	61	37 (60,7)	27,37 [20,96; 39,23]	0,51 [0,31; 0,85] 0,0083
Baseline Charakteristika (Laborwerte)							
Baseline LDH							
							0,0204
< 300 U/L	241	101 (41,9)	43,66 [40,34; N.A.]	239	104 (43,5)	42,38 [39,23; N.A.]	0,94 [0,71; 1,23] 0,6344
≥ 300 U/L	69	31 (44,9)	42,28 [30,26; N.A.]	76	48 (63,2)	22,74 [16,43; 31,93]	0,52 [0,33; 0,81] 0,0036
Prognosefaktoren/Krankheitsschwere							
Baseline ECOG PS							
							0,0208
0-1	297	121 (40,7)	N.A. [40,90; N.A.]	291	130 (44,7)	40,94 [36,93; N.A.]	0,86 [0,67; 1,10] 0,2291
2	24	15 (62,5)	28,14 [16,46; N.A.]	34	29 (85,3)	12,94 [10,45; 16,76]	0,43 [0,23; 0,81] 0,0071
Myelom Risiko I							
							0,1934
hohes Risiko	60	28 (46,7)	29,83 [22,18; N.A.]	66	43 (65,2)	24,84 [11,66; 31,24]	0,60 [0,37; 0,97] 0,0334
niedriges Risiko	14	5 (35,7)	N.A. [33,05; N.A.]	22	9 (40,9)	40,84 [35,15; N.A.]	0,84 [0,28; 2,52] 0,7607
normales Risiko	231	100 (43,3)	43,66 [40,11; N.A.]	221	94 (42,5)	47,64 [36,93; N.A.]	0,95 [0,72; 1,26] 0,7316
Myelom Risiko II							
							0,0694

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

hohes Risiko	60	28 (46,7)	29,83 [22,18; N.A.]	66	43 (65,2)	24,84 [11,66; 31,24]	0,60 [0,37; 0,97] 0,0334
niedriges Risiko oder normales Risiko	245	105 (42,9)	43,66 [40,15; N.A.]	243	103 (42,4)	47,64 [39,56; N.A.]	0,95 [0,72; 1,24] 0,7031
Zytogenetische Abnormalitäten; FISH-Analyse nach t(14; 16)							0,0732
ja	11	8 (72,7)	8,34 [3,75; N.A.]	5	2 (40,0)	N.A. [15,47; N.A.]	2,53 [0,53; 11,99] 0,2267
nein	302	127 (42,1)	43,66 [40,34; N.A.]	317	155 (48,9)	39,56 [33,25; N.A.]	0,76 [0,60; 0,96] 0,0229
Extramedulläres Plasmozytom							0,1031
ja	22	17 (77,3)	14,72 [11,53; 27,37]	36	25 (69,4)	30,78 [14,03; 36,40]	1,40 [0,75; 2,61] 0,2931
nein	241	100 (41,5)	N.A. [40,34; N.A.]	226	105 (46,5)	40,87 [34,56; N.A.]	0,79 [0,60; 1,04] 0,0991
Anzahl und Art der Vortherapie							
Anzahl vorangegangener Therapien							0,1672
1	151	65 (43,0)	42,87 [35,84; N.A.]	159	73 (45,9)	40,94 [34,99; N.A.]	0,92 [0,66; 1,29] 0,6373
2 oder 3	170	71 (41,8)	N.A. [40,11; N.A.]	166	86 (51,8)	33,58 [28,02; 41,26]	0,67 [0,49; 0,92] 0,0125
Ansprechen auf die vorangegangene Therapie							0,0558

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

Nicht-Ansprechen	113	52 (46,0)	43,66 [31,31; N.A.]	114	67 (58,8)	25,92 [16,92; 33,28]	0,59 [0,41; 0,85] 0,0043
Rückfall	206	83 (40,3)	N.A. [40,90; N.A.]	211	92 (43,6)	41,26 [36,93; N.A.]	0,91 [0,67; 1,22] 0,5209
unbekannt	2	1 (50,0)	7,39 [N.A.; N.A.]	0	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A.

Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
 (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
 (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
 (4) Ergebnis aus dem stratifizierten Cox-Modell der Hauptanalyse.

Datenschnitt: 29.10.2015

Fazit Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Für die Subgruppenanalysen nach Alter, Myelom-Risiko, Zytogenetische Abnormalitäten (FISH-Analyse nach t(14; 16)), extramedulläres Plasmozytom, Anzahl vorausgegangener Therapien und Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline LDH und ECOG Performance Status ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Bei fast allen Subgruppen mit Hinweis oder Beleg auf Interaktion sind die Effektschätzer der Subgruppen konsistent zum Ergebnis für die Gesamtpopulation. Bei zwei Subgruppen (Zytogenetische Abnormalitäten (FISH-Analyse nach t(14; 16) und extramedulläres

Plasmozytom) zeigt sich ein qualitativer Unterschied, jedoch sind aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen (<10% der Gesamtpopulation) in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe die Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung ermöglicht.

Alle übrigen Subgruppen besitzen gleichgerichtete Effektschätzer. Diesen Subgruppen ist zudem eines gemein: sie beschreiben die Prognose des Fortschreitens der Erkrankung oder haben Einfluss auf diese. So ist durchgehend zu beobachten, dass die Patientengruppen mit einer schlechteren Prognose gegenüber derer mit besserer Prognose einen signifikanten Unterschied bzgl. der Behandlung aufweisen.

Dies könnte auf den Zeitpunkt der vorliegenden Datenauswertung zurückzuführen sein. In den Patientengruppen mit schlechterer Prognose treten die Todesfälle schneller ein, so dass schneller ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen detektiert werden kann. In der Patientengruppe mit besserer Prognose leben die Patienten länger, das mediane Gesamtüberleben wird später erreicht, und signifikante Unterschiede können demnach erst später gezeigt werden. Diese These bestätigt sich in den Subgruppenanalysen zum PFS. Die Anzahl an Ereignissen ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts größer, so dass auch für Patienten mit besserer Prognose signifikante Ergebnisse analog zum Ergebnis für die Gesamtpopulation gezeigt werden können (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.2).

Insgesamt zeigen die Subgruppenanalysen ein konsistentes Ergebnis zu dem der Gesamtpopulation. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Endpunkt Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus ELOQUENT 2

Patientengruppe	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten ⁽⁴⁾	321	192(59,8)	18,50 [16,46; 21,42]	325	231 (71,1)	14,32 [11,99; 15,97]	0,68 [0,56, 0,83] 0,0001	
Demografische Charakteristika								
Ethnie I								0,0886
weiß	264	166 (62,9)	17,28 [15,80; 19,65]	280	194 (69,3)	14,32 [11,93; 15,97]	0,74 [0,60; 0,91] 0,0036	
afroamerikanisch	13	5 (38,5)	N.A. [8,08; N.A.]	10	7 (70,0)	8,87 [1,28; N.A.]	0,42 [0,13; 1,35] 0,1345	
asiatisch	33	17 (51,5)	23,06 [17,54; N.A.]	31	26 (83,9)	17,54 [11,10; 20,37]	0,49 [0,27; 0,91] 0,0209	
andere	10	4 (40,0)	N.A. [1,61; N.A.]	4	4 (100,0)	6,13 [4,24; 15,54]	0,27 [0,06; 1,23] 0,0705	
Ethnie II								0,0641
weiß	264	166 (62,9)	17,28 [15,80; 19,65]	280	194 (69,3)	14,32 [11,93; 15,97]	0,74 [0,60; 0,91] 0,0036	

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

nicht weiß	56	26 (46,4)	26,05 [18,46; N.A.]	45	37 (82,2)	15,54 [8,48; 20,30]	0,43 [0,26; 0,72] 0,0008
Laborwerte							
Baseline LDH							0,1477
< 300 U/L	241	144 (59,8)	18,46 [15,84; 20,96]	239	166 (69,5)	15,70 [12,29; 17,54]	0,74 [0,59; 0,93] 0,0087
>= 300 U/L	69	41 (59,4)	19,42 [13,90; 26,05]	76	57 (75,0)	11,99 [8,34; 14,85]	0,51 [0,34; 0,77] 0,0010
Prognosefaktoren/Krankheitsschwere							
Baseline ECOG PS							0,1668
0-1	297	177 (59,6)	18,46 [16,33; 22,14]	291	203 (69,8)	14,85 [12,45; 16,76]	0,71 [0,58; 0,87] 0,0007
2	24	15 (62,5)	18,50 [10,18; N.A.]	34	28 (82,4)	7,56 [5,65; 9,30]	0,49 [0,26; 0,92] 0,0242
Zytogenetische Abnormalitäten; FISH-Analyse nach t(14; 16)							0,0871
ja	11	10 (90,9)	6,67 [3,02; 9,30]	5	4 (80,0)	10,61 [4,67; N.A.]	1,67 [0,51; 5,39] 0,3892
nein	302	175 (57,9)	19,38 [16,62; 22,67]	317	225 (71,0)	14,42 [12,06; 16,36]	0,65 [0,53; 0,79] < 0,0001
Zeit seit der Erstdiagnose							0,0808
< Median	161	113 (70,2)	15,77 [12,48; 18,43]	162	120 (74,1)	11,86 [9,23; 14,78]	0,80 [0,62; 1,03] 0,0876

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

> Median	160	79 (49,4)	24,97 [19,35; N.A.]	163	111 (68,1)	15,74 [12,58; 19,35]	0,56 [0,42; 0,75] < 0,0001
Extramedulläres Plasmozytom							0,0117
ja	22	21 (95,5)	6,54 [3,32; 9,95]	36	30 (83,3)	6,64 [3,71; 14,32]	1,23 [0,69; 2,17] 0,4802
nein	241	136 (56,4)	20,96 [17,77; 23,92]	226	162 (71,7)	14,78 [12,09; 16,69]	0,62 [0,49; 0,78] < 0,0001
Anzahl und Art der Vortherapie							
Ansprechen auf die vorangegangene Therapie							0,1058
Nicht-Ansprechen	113	71 (62,8)	16,62 [14,49; 23,29]	114	88 (77,2)	10,38 [6,57; 13,34]	0,55 [0,40; 0,76] 0,0002
Rückfall	207	121 (58,5)	19,35 [16,62; 22,18]	211	143 (67,8)	16,62 [12,98; 18,89]	0,75 [0,59; 0,96] 0,0199
unbekannt	1	0	N.A.	0	0	N.A.	NA.
Vorangegangene Therapie mit IMiD II							0,1494
keine	155	93 (60,0)	18,89 [15,84; 22,18]	151	101 (66,9)	17,54 [13,04; 20,01]	0,78 [0,59; 1,04] 0,0899
ausschließlich IMiD oder andere	166	99 (59,6)	18,46 [14,78; 23,13]	174	130 (74,7)	12,25 [9,23; 14,52]	0,60 [0,46; 0,78] 0,0001
AD = Absolute Differenz; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;							
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell.							

(2) Unstratifizierter Log-rank Test.

(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

(4) Ergebnis aus dem stratifizierten Cox-Modell der Hauptanalyse.

Datenschnitt: 29.10.2015

Fazit Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie, Baseline LDH, ECOG Performance Status, Zytogenetische Abnormalitäten (FISH-Analyse nach t(14; 16)), Zeit seit der Erstdiagnose, vorangegangener Therapien mit IMiD und Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Baseline extramedulläres Plasmozytom und Tiefe des Ansprechens ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Der Endpunkt PFS ist nicht unabhängig vom OS. Die Subgruppenergebnisse sind daher erwartungsgemäß ähnlich und werden weniger umfangreich diskutiert.

Bei den Subgruppen Zytogenetische Abnormalitäten (FISH-Analyse nach t(14; 16), extramedulläres Plasmozytom und Ansprechen in der Studie zeigen sich qualitative Interaktionen. Jedoch liegen sehr kleine Patientenzahlen vor. Dementsprechend sind die Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung zulässt. Durch die statistische Unschärfe bei solch kleinen Patientenzahlen sind Zufallsbefunde wahrscheinlich

Alle übrigen Subgruppen besitzen gleichgerichtete Effektschätzer, und zeigen in vielen Fällen auch signifikante Ergebnisse für alle Kategorien analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzintensität des stärksten Schmerzes

BPI-SF Schmerzintensität des stärksten Schmerzes	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	3,58	2,77	-0,14	0,13	311	3,83	3,03	-0,11	0,14	-0,03	(-0,323; 0,257)	0,8229	-0,01	(-0,170; 0,142)
Demografische Charakteristika															
Alter II											p-Wert des Interaktionstests: 0,0398				
< 65 Jahre	134	3,51	2,72	0,06	0,18	133	4,09	3,13	-0,25	0,18	0,31	(-0,125; 0,750)	0,1612	0,15	(-0,089; 0,390)
≥ 65 Jahre	185	3,63	2,81	-0,30	0,16	178	3,62	2,94	0,00	0,17	-0,30	(-0,684; 0,087)	0,1283	-0,13	(-0,340; 0,071)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Fazit Endpunkt krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzintensität

Für die Subgruppenanalyse nach Alter II ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ bei der Schmerzintensität des stärksten Schmerzes ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für das Subgruppenmerkmal Alter II ergeben sich für beide Subgruppen analog zur Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-65).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. allgemeiner Aktivität

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
BPI-SF Schmerz- beeinträchtigung bzgl. allgemeiner Aktivität	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	2,81	2,90	0,28	0,14	311	3,17	3,16	0,28	0,14	0	(-0,292; 0,299)	0,9837	0	(-0,155; 0,157)
Demografische Charakteristika															
Alter II											p-Wert des Interaktionstests: 0,1438				
< 65 Jahre	134	2,73	2,80	0,36	0,18	133	3,82	3,36	0,11	0,18	0,25	(-0,194; 0,700)	0,2674	0,12	(-0,120; 0,359)
≥ 65 Jahre	185	2,87	2,98	0,22	0,16	178	2,65	2,90	0,41	0,17	-0,19	(-0,586; 0,202)	0,3391	-0,09	(-0,291; 0,120)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz															
(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Stimmung

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
BPI-SF Schmerz- beeinträchtigung bzgl. Stimmung	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	318	2,39	2,62	0,29	0,13	310	2,68	2,90	0,34	0,13	-0,04	(-0,340; 0,253)	0,7725	-0,02	(-0,175; 0,137)
Demografische Charakteristika															
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests:			0,1835	
männlich	190	2,04	2,33	0,17	0,16	182	2,37	2,63	0,38	0,16	-0,21	(-0,599; 0,175)	0,2817	-0,10	(-0,302; 0,104)
weiblich	128	2,87	2,93	0,48	0,18	128	3,12	3,20	0,28	0,18	0,19	(-0,265; 0,654)	0,4058	0,09	(-0,150; 0,339)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Gehvermögen

BPI-SF Schmerz- beeinträchtigung bzgl. Gehvermögen	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	2,75	3,13	0,20	0,14	311	3,18	3,19	0,22	0,15	-0,03	(-0,345; 0,293)	0,8751	-0,01	(-0,166; 0,146)
Demografische Charakteristika															
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests:			0,1084	
männlich	191	2,42	2,87	0,04	0,17	183	3,07	2,99	0,28	0,18	-0,24	(-0,662; 0,172)	0,2495	-0,10	(-0,306; 0,099)
weiblich	128	3,22	3,42	0,43	0,20	128	3,34	3,46	0,15	0,20	0,28	(-0,210; 0,778)	0,2592	0,13	(-0,118; 0,371)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

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

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. normaler Arbeit

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
BPI-SF Schmerz- beeinträchtigung bzgl. normaler Arbeit	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	3,00	3,18	0,27	0,14	311	3,31	3,30	0,34	0,15	-0,07	(-0,390; 0,245)	0,6529	-0,03	(-0,184; 0,128)
Demografische Charakteristika															
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests:			0,0803	
männlich	191	2,76	3,10	0,15	0,17	183	3,10	3,14	0,46	0,18	-0,31	(-0,724; 0,104)	0,1420	-0,13	(-0,332; 0,073)
weiblich	128	3,33	3,29	0,44	0,20	128	3,61	3,51	0,17	0,20	0,26	(-0,229; 0,755)	0,2941	0,12	(-0,129; 0,360)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung bzgl. Beziehung zu anderen Menschen

	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
BPI-SF Schmerz- beeinträchtigung bzgl. Beziehung zu anderen Menschen	N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studien- beginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	1,71	2,43	0,63	0,13	311	2,00	2,59	0,67	0,13	-0,04	(-0,332; 0,257)	0,802	-0,02	(-0,172; 0,140)
Demografische Charakteristika															
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests: 0,0861				
männlich	191	1,54	2,30	0,48	0,16	183	1,85	2,43	0,73	0,16	-0,25	(-0,637; 0,131)	0,1955	-0,12	(-0,319; 0,086)
weiblich	128	1,96	2,58	0,85	0,18	128	2,21	2,81	0,58	0,18	0,27	(-0,188; 0,724)	0,2489	0,13	(-0,115; 0,374)
BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Fazit Endpunkt krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF - Schmerzbeeinträchtigung

Für die Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht ergeben sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ bei 5 Items der Schmerzbeeinträchtigung Hinweise auf eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht ergeben sich analog zur Gesamtpopulation für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-66, Tabelle 4-67, Tabelle 4-68, Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾							
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g		
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI	
Alle Patienten	319	6,08	14,74	0,71	0,63	314	6,14	13,89	0,78	0,65	-0,07	(-1,421; 1,281)	0,9194	-0,01	(-0,162; 0,150)	
Demografische Charakteristika																
Region															p-Wert des Interaktionstests: 0,0437	
Nordamerika	65	5,19	9,88	0,03	1,10	66	4,84	11,04	1,37	1,15	-1,34	(-4,277; 1,601)	0,3715	-0,15	(-0,486; 0,195)	
Europa	195	7,34	16,74	0,55	0,75	188	6,95	15,40	1,27	0,76	-0,72	(-2,457; 1,014)	0,4145	-0,07	(-0,269; 0,131)	
Japan	31	1,08	5,99	-1,53	1,50	29	4,60	11,70	-2,81	1,56	1,27	(-2,823; 5,371)	0,5415	0,15	(-0,351; 0,650)	
Restliche Teile der Welt	28	5,56	16,01	6,07	1,64	31	5,56	11,85	0,47	1,62	5,60	(1,228; 9,967)	0,0122	0,62	(0,107; 1,140)	
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten																

Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.

Fazit Endpunkt krankheitsbedingt Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Subgruppenanalyse nach Region ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 bei der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen und Symptomskalen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation

Für das Subgruppenmerkmal Region ergeben sich analog zum Ergebnis für die Gesamtpopulation für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-71).

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse wird daher als nicht aussagekräftig beurteilt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Dyspnoe

EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Dyspnoe	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	18,63	24,75	5,05	1,30	314	21,09	27,29	4,83	1,34	0,22	(-2,574; 3,013)	0,8774	0,01	(-0,146; 0,165)

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

Demografische Charakteristika																	
Alter I																	
														p-Wert des Interaktionstests:		0,1077	
< 75	252	16,67	22,49	4,59	1,39	255	21,25	27,90	5,48	1,42	-0,89	(-4,002; 2,222)	0,5744	-0,04	(-0,214; 0,134)		
≥ 75	67	26,23	31,10	6,87	2,37	59	20,37	24,59	1,93	2,55	4,94	(-1,443; 11,324)	0,1291	0,25	(-0,097; 0,601)		
Alter II																	
														p-Wert des Interaktionstests:		0,0047	
< 65	134	16,39	24,34	2,89	1,75	135	19,64	26,55	7,28	1,75	-4,40	(-8,636; 0,159)	0,0420	-0,22	(-0,455; 0,023)		
≥ 65	185	20,19	24,99	6,60	1,55	179	22,22	27,87	2,91	1,61	3,70	(0,026; 7,372)	0,0484	0,17	(-0,032; 0,379)		
<p>EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.</p>																	

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Appetitlosigkeit

EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Appetitlosigkeit	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	15,60	24,81	2,60	1,25	314	16,10	25,74	1,03	1,28	1,57	(-1,008; 4,140)	0,2325	0,07	(-0,086; 0,225)
Demografische Charakteristika															
Alter II											p-Wert des Interaktionstests:			0,1906	
< 65	134	13,66	21,75	2,24	1,64	135	17,69	27,59	-1,23	1,65	3,47	(-0,445; 7,392)	0,0822	0,18	(-0,058; 0,420)
≥ 65	185	16,95	26,71	2,84	1,47	179	14,86	24,21	2,83	1,53	0,01	(-3,390; 3,413)	0,9946	0,00	(-0,204; 0,206)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Diarrhoe

EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Diarrhoe	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	8,90	18,40	10,04	1,22	313	10,02	19,62	11,24	1,27	-1,19	(-3,567; 1,177)	0,3230	-0,05	(-0,210; 0,102)
Demografische Charakteristika															
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests:			0,1048	
männlich	191	7,43	15,64	8,76	1,40	184	9,33	18,45	11,58	1,46	-2,82	(-5,896; 0,266)	0,0732	-0,14	(-0,346; 0,059)
weiblich	128	11,02	21,68	12,01	1,60	129	11,02	21,25	10,85	1,63	1,16	(-2,534; 4,849)	0,5383	0,06	(-0,181; 0,307)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

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

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptom Finanzielle Schwierigkeiten

EORTC QLQ-C30 Einzelsymptom Finanzielle Schwierigkeiten	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	19,77	30,32	3,73	1,23	314	20,50	31,06	-0,64	1,27	4,36	(1,625; 7,104)	0,0018	0,2	(0,040; 0,352)
Demografische Charakteristika															
Alter I p-Wert des Interaktionstests: 0,0573															
< 75	252	21,94	31,09	3,13	1,32	255	22,18	32,27	0,05	1,35	3,08	(0,034; 6,123)	0,0475	0,14	(-0,030; 0,319)
≥ 75	67	11,48	25,74	6,07	2,29	59	12,96	23,72	-3,75	2,48	9,82	(3,567; 16,069)	0,0021	0,52	(0,163; 0,870)
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests: 0,1204															
männlich	191	18,77	29,64	3,43	1,46	185	19,81	30,34	0,87	1,51	2,56	(-1,003; 6,117)	0,1588	0,13	(-0,077; 0,327)
weiblich	128	21,21	31,33	4,17	1,71	129	21,49	32,16	-2,78	1,73	6,95	(2,687; 11,219)	0,0014	0,36	(0,110; 0,601)

Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere															
ISS Stage		p-Wert des Interaktionstests: 0,1224													
I	141	20,15	31,67	1,82	1,64	134	20,93	31,48	-0,63	1,70	2,45	(-1,667; 6,561)	0,2432	0,12	(-0,112; 0,361)
II	100	17,04	24,60	4,62	1,95	102	20,00	31,66	0,87	1,93	3,76	(-1,193; 8,703)	0,1366	0,19	(-0,084; 0,467)
III	66	24,59	35,43	6,92	2,37	64	23,89	31,35	-3,24	2,43	10,16	(3,911; 16,415)	0,0015	0,52	(0,175; 0,871)

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.

Fazit Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome

Für vier der sechs Einzelsymptome ergeben sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ für die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und ISS insgesamt sechs Hinweise auf eine Interaktion.

Für das Einzelsymptom Dyspnoe ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ für die Subgruppenanalyse nach Alter ($< / \geq 65$ Jahre) zusätzlich ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für keine der untersuchten Subgruppenmerkmale ergeben sich analog zur Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-72, Tabelle 4-73, Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75Tabelle 4-75).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20

Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-MY20 finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Globale Gesundheitsskala

EORTC QLQ-C30 Globale Gesundheitsskala	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾							
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g		
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI	
Alle Patienten	319	62,91	20,99	-3,27	1,03	314	59,32	23,32	-2,94	1,06	-0,33	(-2,465; 1,811)	0,7641	-0,02	(-0,173; 0,138)	
Demografische Charakteristika																
Alter II															p-Wert des Interaktionstests: 0,1469	
< 65	134	65,78	20,21	-3,60	1,36	135	58,07	24,69	-1,48	1,37	-2,12	(-5,377; 1,137)	0,2015	-0,13	(-0,372; 0,105)	
≥ 65	185	60,87	21,35	-3,02	1,22	179	60,29	22,23	-4,08	1,26	1,06	(-1,760; 3,884)	0,4603	0,06	(-0,142; 0,268)	
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.																

Fazit Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Globale Gesundheitsskala

Für die Subgruppenanalyse nach Alter ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für das Subgruppenmerkmal Alter ergeben sich analog zur Gesamtpopulation für beide Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-76).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Funktionale Skala Emotionale Funktion

EORTC QLQ-C30 Funktionale Skala Emotionale Funktion	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	78,17	20,79	-2,25	1,02	314	73,89	22,66	-1,22	1,05	-1,03	(-3,343; 1,275)	0,3794	-0,06	(-0,212; 0,100)
Demografische Charakteristika															
Alter II											p-Wert des Interaktionstests:			0,1842	
< 65	134	79,46	18,90	-3,34	1,41	135	69,94	24,94	-0,48	1,41	-2,86	(-6,396; 0,681)	0,1133	-0,17	(-0,413; 0,065)
≥ 65	185	77,27	22,03	-1,48	1,24	179	76,99	20,24	-1,78	1,29	0,30	(-2,744; 3,336)	0,8485	0,02	(-0,188; 0,222)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz (1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.															

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

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Funktionale Skala Soziale Funktion

EORTC QLQ-C30 Funktionale Skala Soziale Funktion	E-Ld				Ld				E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾						
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	319	76,07	27,49	-5,32	1,29	314	75,73	26,78	-4,98	1,34	-0,35	(-3,174; 2,482)	0,8101	-0,01	(-0,170; 0,141)
Demografische Charakteristika															
Alter II											p-Wert des Interaktionstests:			0,1918	
< 65	134	75,68	26,52	-7,75	1,76	135	72,69	28,07	-5,18	1,76	-2,57	(-6,878; 1,737)	0,2416	-0,13	(-0,364; 0,113)
≥ 65	185	76,34	28,23	-3,55	1,55	179	78,11	25,55	-4,78	1,61	1,22	(-2,516; 4,957)	0,5213	0,06	(-0,148; 0,262)
Geschlecht											p-Wert des Interaktionstests:			0,0897	
männlich	191	77,62	26,37	-3,90	1,53	185	77,62	26,55	-5,58	1,58	1,68	(-1,994; 5,357)	0,3692	0,08	(-0,123; 0,280)
weiblich	128	73,83	29,01	-7,45	1,79	129	73,00	26,98	-4,16	1,81	-3,28	(-7,695; 1,127)	0,1442	-0,16	(-0,405; 0,084)
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Module 30; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten															

Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz

(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.

Fazit Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Funktionale Skalen

Für die Subgruppenanalyse nach Alter und Geschlecht ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ für zwei von fünf Skalen ein Hinweis für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für das Subgruppenmerkmal Alter und Geschlecht ergeben sich analog zur Gesamtpopulation für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 - Körperbild

EORTC QLQ-MY20 Körperbild	E-Ld					Ld					E-Ld vs. Ld ⁽¹⁾				
	N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		N	Werte zu Studienbeginn		Änderung zu Studienbeginn ⁽¹⁾		Mittlere Differenz			Hedges' g	
Patientengruppe		MW	SD	MW	SE		MW	SD	MW	SE	MWD	95% KI	p-Wert	SMD	95% KI
Alle Patienten	320	79,44	28,55	-4,79	1,36	313	80,71	28,40	-5,87	1,40	1,09	(-2,003; 4,176)	0,4900	0,04	(-0,111; 0,200)
Demografische Charakteristika															
Alter I p-Wert des Interaktionstests: 0,1112															
< 75	253	78,72	28,27	-3,70	1,46	255	78,57	29,58	-6,06	1,49	2,36	(-1,070; 5,783)	0,1774	0,10	(-0,074; 0,274)
≥ 75	67	82,22	29,73	-9,13	2,58	58	90,12	20,09	-5,12	2,76	-4,01	(-11,073; 3,046)	0,2646	-0,19	(-0,539; 0,161)
Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere															
Stage ISS p-Wert des Interaktionstests: 0,1769															
I	141	80,95	26,36	-4,14	1,82	134	81,48	27,18	-6,03	1,90	1,89	(-2,754; 6,533)	0,4245	0,09	(-0,150; 0,322)
II	101	77,66	30,65	-4,85	2,17	102	79,43	29,37	-7,81	2,14	2,96	(-2,587; 8,500)	0,2953	0,14	(-0,139; 0,410)

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

III	66	78,69	31,64	-7,60	2,62	63	79,44	30,74	-2,58	2,69	-5,02	(-12,002; 1,966)	0,1587	-0,23	(-0,578; 0,111)
<p>EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte mittlere Differenz</p> <p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppe als feste Effekte.</p>															

Fazit Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

Für die Subgruppenanalyse nach Alter und ISS ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ für die Skala Körperbild ein Hinweis für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Für das Subgruppenmerkmal Alter und ISS ergeben sich analog zur Gesamtpopulation für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen E-Ld und Ld. Ebenso zeigen sich auch keine klinisch relevanten Unterschiede; die untere Grenze des 95 %-KI des Hedges' g liegt in keiner der Subgruppen oberhalb von 0,2 (vgl. Tabelle 4-79).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für Verträglichkeit

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus ELOQUENT 2

Patientengruppe	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten ⁽⁴⁾	318	316 (99,4)	0,07 [0,07; 0,10]	317	314 (99,1)	0,20 [0,13; 0,23]	1,30 [1,10; 1,52] 0,0005	
Prognosefaktoren/Krankheitsschwere								
Baseline ECOG PS							0,1060	
0-1	294	292 (99,3)	0,07 [0,07; 0,10]	284	281 (98,9)	0,20 [0,13; 0,26]	1,23 [1,04; 1,45] 0,0063	
2	24	24 (100,0)	0,05 [0,03; 0,16]	33	33 (100,0)	0,13 [0,03; 0,26]	1,78 [1,00; 3,19] 0,0174	
Myelom Risiko I							0,0843	
hohes Risiko	58	58 (100,0)	0,03 [0,03; 0,07]	64	63 (98,4)	0,26 [0,16; 0,26]	1,90 [1,31; 2,77] <0,0001	
niedriges Risiko	14	13 (92,9)	0,13 [0,03; 0,49]	22	22 (100,0)	0,18 [0,03; 0,49]	0,91 [0,46; 1,81] 0,7716	
normales Risiko	230	229 (99,6)	0,07 [0,07; 0,10]	215	213 (99,1)	0,16 [0,10; 0,23]	1,20 [1,00; 1,45] 0,0337	
Myelom Risiko II							0,0493	

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

hohes Risiko	58	58 (100,0)	0,03 [0,03; 0,07]	64	63 (98,4)	0,26 [0,16; 0,26]	1,90 [1,31; 2,77] <0,0001
niedriges Risiko oder normales Risiko	244	242 (99,2)	0,10 [0,07; 0,10]	237	235 (99,2)	0,16 [0,10; 0,23]	1,17 [0,98; 1,41] 0,0550
<p>AD = Absolute Differenz; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) Ergebnis aus dem stratifizierten Cox-Modell der Hauptanalyse.</p>							

Fazit Endpunkt jegliches UE

Für die Subgruppenanalysen nach ECOG Performance Status und Myelom Risiko I ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die Subgruppenanalyse nach Myelom Risiko II ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ ein Beleg für eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Das Ergebnis der Subgruppe nach ECOG Performance Status ist zum Ergebnis der Gesamtpopulation konsistent. Für die Subgruppe „Myelom Risiko“ zeigt sich eine qualitative Interaktion.

Diese Subgruppe zeigt jedoch in keiner anderen Kategorie der unerwünschten Ereignisse einen Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse wird daher als Zufallsbefund beurteilt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Fazit Endpunkt UE Grad 3-4

Für die Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus ELOQUENT 2

Patientengruppe	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten ⁽⁴⁾	318	208 (65,4)	11,01 [9,03; 13,04]	317	179 (56,5)	13,40 [10,22; 18,60]	1,09 [0,89; 1,34] 0,3900	
Demographische Charakteristika								
Altersgruppe II								0,1283
< 65	133	86 (64,7)	11,01 [9,00; 15,74]	137	66 (48,2)	19,94 [11,53; N.A.]	1,35 [0,98; 1,86] 0,0675	
≥ 65	185	122 (65,9)	10,87 [8,44; 12,45]	180	113 (62,8)	10,94 [7,29; 13,80]	0,98 [0,76; 1,26] 0,8547	
Altersgruppe III								0,1673
< 65 Jahre	133	86 (64,7)	11,01 [9,00; 15,74]	137	66 (48,2)	19,94 [11,53; N.A.]	1,35 [0,98; 1,86] 0,0675	
≥ 65 - 75 Jahre	119	75 (63,0)	11,66 [7,85; 14,78]	121	76 (62,8)	10,22 [6,47; 13,80]	0,88 [0,64; 1,21] 0,4188	
≥ 75 Jahre	66	47 (71,2)	10,45 [8,05; 12,45]	59	37 (62,7)	13,40 [5,78; 21,78]	1,23 [0,80; 1,89] 0,3483	

AD = Absolute Differenz; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;

- (1) Unstratifiziertes Cox-Modell.
- (2) Unstratifizierter Log-rank Test.
- (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.
- (4) Ergebnis aus dem stratifizierten Cox-Modell der Hauptanalyse.

Fazit Endpunkt schwerwiegende UE

Für die Subgruppenanalysen nach Alter (Altersgruppe II und III) ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Das Ergebnis der Subgruppe ist zum Ergebnis der Gesamtpopulation konsistent; es wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Therapieabbruch wegen UE aus ELOQUENT 2

Patientengruppe	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ⁽¹⁾ p-Wert ⁽²⁾	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾
Alle Patienten ⁽⁴⁾	318	83 (26,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	317	85 (26,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,84 [0,62; 1,14] 0,2636	
Demographische Charakteristika								
Altersgruppe I								0,0912
< 75	252	63 (25,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	258	57 (22,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,98 [0,69; 1,41] 0,9285	
≥ 75	66	20 (30,3)	N.A. [27,60; N.A.]	59	28 (47,5)	18,92 [13,08; N.A.]	0,54 [0,30; 0,96] 0,0319	
Ethnie I								0,1957
weiß	263	74 (28,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	271	75 (27,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,88 [0,64; 1,22] 0,4543	
afroamerikanisch	12	2 (16,7)	N.A. [14,78; N.A.]	11	2 (18,2)	N.A. [1,22; N.A.]	0,62 [0,09; 4,45] 0,6283	
asiatisch	33	5 (15,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	31	5 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,88 [0,25; 3,04] 0,8407	

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

andere	10	2 (20,0)	N.A. [1,12; N.A.]	4	3 (75,0)	6,92 [4,44; 9,13]	0,23 [0,04; 1,45] 0,0907
<p>AD = Absolute Differenz; Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; HR = Hazard Ratio; IMiD = Immunmodulatorische Substanzen; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;</p> <p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) Ergebnis aus dem stratifizierten Cox-Modell der Hauptanalyse.</p>							

Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Für die Subgruppenanalysen nach Alter und Ethnie ergibt sich mit einem p-Wert für den Interaktionsterm zwischen $\geq 0,05$ und $< 0,20$ jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion.

Für die übrigen Subgruppenanalysen finden sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Die Subgruppenanalyse nach Alter zeigt eine qualitative Interaktion. Bei den Patienten über 75 Jahren zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Ld (HR 0,54, 95%-KI: [0,30; 0,96]). Für die Patienten unter 75 Jahren ist das Ergebnis analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation.

Der beobachtete Effekt für die Patienten über 75 Jahren ist nicht über die verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse hinweg konsistent. Interaktionen (Altersgruppe II und III) finden sich zwar auch bei den schwerwiegenden UE, die Ergebnisse sind dort aber homogen zur Gesamtpopulation. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Das Ergebnis der Subgruppenanalyse nach Ethnie ist zum Ergebnis der Gesamtpopulation konsistent; es wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Daher folgt die Ableitung des Zusatznutzens auch hier ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der randomisierten kontrollierten Studie ELOQUENT 2 wird in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason allein (Ld) untersucht. Hierbei zeigen sich die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse.

Ergebnisse

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,77 (95 %-KI: 0,61; 0,97), $p=0,0257$. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Ld um 23 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine therapeutisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms. Die mediane Überlebenszeit in der E-Ld-Gruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; N.A.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Ld-Gruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25; N.A.)). Die aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren zeigen außerdem deutliche numerische Vorteile von Elotuzumab (91%, 73% und 63% bei E-Ld gegenüber 83%, 69% und 53% unter Ld). Die Ergebnisse der a priori definierten Sensitivitätsanalysen unterstützen zusätzlich die Robustheit des Überlebensvorteils.

Es zeigt sich somit ein konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben von Elotuzumab gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Morbidität)

Für den im Multiplen Myelom als patientenrelevant eingestuften Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,68 (95 %-KI: 0,56; 0,83), $p = 0,0001$. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 32 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason gesenkt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit ist in der E-Ld-Gruppe mit 18,50 Monaten (95 %-KI: 16,46; 21,42) um 4,2 Monate länger als in der Ld-Gruppe (14,32 Monate (95 %-KI: 11,99; 15,97)). Die aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten

progressionsfreien Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren zeigen außerdem deutliche numerische Vorteile von Elotuzumab (68%, 39% und 23% bei E-Ld gegenüber 56%, 26% und 15% bei Ld). Es zeigte sich somit ein Vorteil im progressionsfreien Gesamtüberleben von Elotuzumab gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Die zusätzliche Analyse des co-primären Endpunkts Objektive Ansprechrates (ORR) unterstützt die überzeugende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die objektive Ansprechrates ist in der E-Ld-Gruppe mit 78,5% der Ld-Gruppe mit 65,5% deutlich überlegen. Dies zeigt sich auch bei dem signifikanten Effektmaß OR von 1,94 (95 %-KI: 1,36; 2,77), $p=0,0002$.

Es zeigt sich somit ein konsistenter Vorteil von Elotuzumab gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason in der Endpunktkategorie Morbidität; die aus klinischer Sicht durch die co-primären Studienendpunkte PFS und ORR operationalisiert wird.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes werden in der Studie drei Fragebögen verwendet. Dabei werden krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF und krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 untersucht. Im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigen sich bis auf ein Item keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline. Auch in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist in keiner der Items oder Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination sind die Ergebnisse als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason finden sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität)

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie zwei Fragebögen verwendet; der onkologiespezifische EORTC QLQ-C30 und der myelomspezifische EORTC QLQ-MY20. Im gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) zeigen sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline. Auch in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist in keiner der Items oder Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination sind die Ergebnisse als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason finden sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Lebensqualität [33].

Verträglichkeit

Die Ergebnisdarstellung der vier UE-Kategorien (jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE) beruht auf einer zeitadjustierten Analyse (Zeit bis zum ersten Auftreten des UE). Dabei liegt das Augenmerk auf den UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE. Jegliche UE werden nur ergänzend dargestellt, da bei diesem Endpunkt auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

In der Summe der UE Grad 3-4 wird ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Bei der Analyse der Ereignisse auf PT-Ebene kann hingegen kein bedeutsamer Unterschied festgestellt werden. Das Ergebnis der Gesamtrate der UE Grad 3-4 wird demnach auf die Aufsummierung von nicht bedeutsamen Unterschieden in den einzelnen unerwünschten Ereignissen zu einem signifikanten Unterschied in der Gesamtrate zurückgeführt. In der Zusatzanalyse der Arzneimittelnebenwirkungen wird kein signifikanter Unterschied bei den Arzneimittelnebenwirkungen Grad 3-4 festgestellt. Der bei den UE Grad 3-4 beobachtete signifikante Unterschied scheint demnach durch Ereignisse ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation begründet zu sein.

Bei den für den Patienten mit spürbaren Folgen verbundenen SUE (bspw. Krankenhausaufenthalt) und den Abbrüchen aufgrund von UE hingegen kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei der Effektschätzer bei den Abbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Elotuzumab ausgeprägt ist. Die Zusatzanalyse der Arzneimittelnebenwirkungen zeigt konsistente Ergebnisse.

In einer weiteren Zusatzanalyse werden die UE von besonderem Interesse untersucht. Infusionsreaktionen, die im kausalen Zusammenhang mit der Infusion von Elotuzumab stehen, treten lediglich bei 11% der Patienten auf und sind in den meisten Fällen dem Schweregrad 1-2 zuzuordnen. Die Analyse wird um die Auswertung spezifischer UE im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion ergänzt. Auch hier werden bei wenigen Patienten (1,9% der Patienten) UE Grad 3-4 beobachtet. In einer dritten Analyse wird das Auftreten von sekundären malignen Tumorerkrankungen untersucht, die bereits ein bekanntes Risiko bei der Therapie mit Lenalidomid darstellen. Die Anzahl sekundärer maligner Tumorerkrankungen ist insgesamt gering und kann laut EPAR trotz leicht erhöhter Inzidenz in der E-Ld-Gruppe weder in zeitlichen noch in kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Elotuzumab gebracht werden [12].

Zusammenfassend werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Elotuzumab vor dem Hintergrund der intravenösen Add-On-Therapiesituation mit einem erwarteten Anstieg der unerwünschten Ereignisse sowie einer subjektiven Wahrnehmung der Patienten aufgrund des engmaschigen Monitorings („Tagesklinikeffekt“) als unkritisch bewertet. Dies spiegelt sich auch im EPAR [12] wider.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Das IQWiG sieht einen Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ und $< 0,2$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation, einen Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation an [2].

Die Darstellung und Interpretation von Effekten, die in den Subgruppen beobachtet werden, erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden nur dann Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,2 ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen.

So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wird und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung der medizinischen Rationale, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden.

Bei den insgesamt 270 durchgeführten Interaktionstests (31 Subgruppen bei Gesamt- und progressionsfreien Überleben, jeweils 5 Subgruppen bei den 32 Items und Skalen der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität, sowie jeweils 12 Subgruppen bei den vier Verträglichkeitsendpunkten) bedeutet dies, dass 54 falsch positive Ergebnisse zu erwarten waren.

Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 270 durchgeführten Interaktionstests waren demnach 14 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Des Weiteren ist die eingeschlossene Studie ELOQUENT 2 nicht dahingehend gepowert, um die Überlegenheit von Elotuzumab gegenüber dem Studienkomparator in den Subgruppen aufzudecken [2, 27]. Zudem wurde nur für wenige Subgruppenmerkmale stratifiziert randomisiert. Daher sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann nur sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Dies traf bei den dargestellten Subgruppenergebnissen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,2$ bei den Subgruppen Zytogenetische Abnormalitäten (FISH-Analyse nach t(14; 16) und extramedulläres Plasmozytom zu. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen ($< 10\%$ der Gesamtpopulation) in den einzelnen Ausprägungen der Subgruppe sind die

Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung ermöglicht.

Insgesamt werden beim Endpunkt Gesamtüberleben anhand des Interaktionstests 2 Belege und 6 Hinweise für eine Interaktion festgestellt. Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben weist der p-Wert des Interaktionstests 10-mal auf eine Interaktion hin. Die Subgruppen in denen eine Interaktion festgestellt wird, beschreiben allesamt die Prognose des Fortschreitens der Erkrankung oder haben Einfluss auf diese. So ist zu beobachten, dass die Patientengruppen mit einer schlechteren Prognose gegenüber derer mit besserer Prognose einen signifikanten Unterschied bzgl. der Behandlung aufweisen.

Dies ist möglicherweise auf den Zeitpunkt der vorliegenden Datenauswertung zurückzuführen. In den Patientengruppen mit schlechterer Prognose treten die Todesfälle schneller ein, so dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen eher detektiert werden kann. Diese These bestätigt sich in den Subgruppenanalysen zum PFS. Die Anzahl an Ereignissen ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts größer, so dass auch für Patienten mit besserer Prognose signifikante Ergebnisse analog zum Ergebnis für die Gesamtpopulation gezeigt werden können.

Insgesamt zeigen die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben ein Ergebnis, welches zu dem der Gesamtpopulation konsistent ist. Die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und Lebensqualität wurden vor allem bzgl. des Alters und des Geschlechts Interaktionen festgestellt. Analog zur Gesamtpopulation ergeben sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld.

Bei den vier Verträglichkeitsendpunkten (jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE) werden insgesamt sieben Hinweise und ein Beleg auf Interaktion festgestellt. Zumeist betrifft dies demografische Charakteristika. Die Interaktionen sind zwischen den verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse hinweg jedoch nicht konsistent. Die Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Zusammenfassend zeigen die Subgruppenanalysen Ergebnisse, welche zu denen der Gesamtpopulation konsistent sind. Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Elotuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den medizinischen Zusatznutzen herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den direkten Vergleich von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason allein konnte die RCT ELOQUENT 2 identifiziert werden. ELOQUENT 2 ist eine multi-nationale RCT, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (Abschnitt 4.3.1.2.1).

ELOQUENT 2 entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO. Darüber hinaus handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 wird als niedrig eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie ELOQUENT 2 als hoch einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ausgehend von der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen hohen Aussagekraft der Nachweise, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial gemäß der IQWiG-Methodik [2] folgendermaßen bestimmt:

- Für Endpunkte mit Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) gilt ein Beleg
- Für Endpunkte mit Effektschätzern mit einem zugehörigen p-Wert $\leq 0,05$ aber $\geq 0,001$ gilt ein Hinweis

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotential wird gemäß der IQWiG-Methodik [2] folgendermaßen bestimmt:

- Für Endpunkte mit Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) gilt ein Hinweis
- Für Endpunkte mit Effektschätzern mit einem zugehörigen p-Wert $\leq 0,05$ aber $\geq 0,001$ gilt ein Anhaltspunkt

In Tabelle 4-92 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit E-Ld gegenüber der zVT Ld für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-92: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität - Verlängerung der Überlebens		
Gesamtüberleben (OS)	0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – Verlängerung des progressionsfreien Überlebens		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität – krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität – gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliches UE ⁽¹⁾	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009	-
UE Grad 3-4	1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering, jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der <i>Preferred Terms</i>
Schwerwiegende UE (SUE)	1,12 (0,91; 1,36) p = 0,2758	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	0,84 (0,62; 1,14) p = 0,2543	Zusatznutzen nicht belegt
(1) In der Kategorie jegliches UE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt jegliches UE werden ergänzend dargestellt.		

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,77 (95 %-KI: 0,61; 0,97), $p = 0,0257$. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Ld um 23 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in der eine Heilung in der Regel nicht erreicht werden kann. Die mediane Überlebenszeit in der E-Ld-Gruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; N.A.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Ld-Gruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25; N.A.)). Dies stellt vor dem Hintergrund der schwierigen Therapiesituation und dem Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Ld eine relevante Verbesserung dar.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab, der durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Therapiestandard Ld begründet ist.

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Morbidität)

Für den im Multiplen Myelom als patientenrelevant eingestuften Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,68 (95 %-KI: 0,56; 0,83), $p = 0,0001$ (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 32 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Ld deutlich gesenkt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit ist in der E-Ld-Gruppe mit 18,50 Monaten (95 %-KI: 16,46; 21,42) um 4,2 Monate länger als in der Ld-Gruppe (14,32 Monate (95 %-KI: 11,99; 15,97)). Diese Ergebnisse werden durch die überlegene Ansprechrate (ORR) in der E-Ld-Gruppe (78,5% vs. 65,5%) unterstützt, welche bei einem Odds Ratio von 1,94 (95 %-KI: 1,36; 2,77) einen signifikanten ($p=0,0002$) Vorteil gegenüber Ld zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab in der Kategorie Morbidität basierend auf dem Vorteil im progressionsfreien Überleben und dem zugehörigen sehr kleinen p-Wert von 0,0001.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Für die patientenberichteten Endpunkte krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF) und Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Ld ist die Erhaltung des Gesundheitszustandes vergleichbar mit Ld.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich der Differenz zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Ld ist die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten ähnlich zu Ld.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Elotuzumab werden vor dem Hintergrund der intravenösen Add-On-Therapiesituation mit einem erwarteten Anstieg der unerwünschten Ereignisse (z.B. Infusionsreaktionen) sowie einer subjektiven Wahrnehmung der Patienten aufgrund des engmaschigen Monitorings bewertet. In der Summe der UE Grad 3-4 wird zwar ein knapp signifikanter Unterschied zuungunsten von Elotuzumab festgestellt (HR 1,20 (95 %-KI: 1,00; 1,43), $p=0,0421$). Auf der Ebene der einzelnen Preferred Terms (PT) der UE Grad 3-4 (Inzidenz $\geq 5\%$) sind jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Bei den SUE und den Abbrüchen aufgrund von UE kann in der Summe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei der Effektschätzer bei den Abbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Elotuzumab ausgeprägt ist. Vor dem Hintergrund der nicht unterschiedlichen Entwicklung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität im Vergleich zu Ld wird die Verträglichkeit von Elotuzumab als unkritisch bewertet.

Anhand der Ergebnisse der Gesamtraten wird für die **UE Grad 3-4 ein geringerer Nutzen** angenommen, der sich auf PT-Ebene aber nicht bestätigt. In der Gesamtschau zeigen sich **keine Unterschiede bei den SUE und der Abbrüche aufgrund von UE**; dies relativiert die Ergebnisse der UE Grad 3-4.

Subgruppenanalysen

Der Zusatznutzen wird ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege bzw. Hinweise auf eine Interaktion. Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Elotuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation (vgl. 4.3.1.3.3). Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-92):

- Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elotuzumab beim Gesamtüberleben (Mortalität)
- Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elotuzumab beim progressionsfreien Überleben (Morbidität)
- Hinweis für einen geringeren Nutzen von Elotuzumab bei den UE Grad 3-4 (Verträglichkeit), jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der *Preferred Terms*

Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden, sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:

- Keine klinisch relevante Veränderung der Lebensqualität unter der Dreifachkombination E-Ld im Vergleich zur Zweifachkombination Ld
- Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der SUE und der Abbrüche wegen UE

Es ergeben sich in zwei von vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen und in einer Kategorie ein geringerer Nutzen von Elotuzumab gegenüber der zVT. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben werden durch die Hinzugabe von Elotuzumab signifikant verlängert. Zusammen mit dem unveränderten Gesundheitszustand und der Lebensqualität sowie dem auf PT-Ebene geringen Einfluss auf die Verträglichkeit lässt sich der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewerten:

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Elotuzumab, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

²⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Dokument	Referenzangabe	Referenznummer
Studienbericht (Datenschnitt 29.10.2014)	Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Final Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 11.05.2015.	[27]
Addendum zum Studienbericht (Datenschnitt 29.10.2015)	Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 02.12.2015.	[32]
Publikationen	Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. (2015): Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine; 373(7):621-31.	[33]

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-034, Elotuzumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. 08.09.2015.
2. IQWiG (2015): Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.2015. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/12/news_detail_001679.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#.
4. Alberta Provincial Hematology Tumour Team (2015): Multiple Myeloma. Version Date: February, 2015 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
5. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chandler J (2016): Multiple Myeloma. Version 3.2016 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
6. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. (2014): Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2013): Multiples Myelom. Leitlinie. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
8. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. (2013): Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24 Suppl 6:vi133-7.
9. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P, et al. (2009): International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia*; 23(10):1-15.
10. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P (2008): Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*; 22(2):231-9.
11. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. (2011): Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*; 117(18):4691-5.
12. EMA (2016): Emlipiciti: EPAR - Public assessment report. Stand: 28.01.2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [Zugriff: 21.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf.
 14. Cleeland CS, Ryan KM (1994): Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 23(2):129-38.
 15. Poulos AR, Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J (2001): Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncology nursing forum*; 28(7):1163-71.
 16. Cleeland CS (2009): The BPI-SF User Guide. [Zugriff: 12.02.2015]. URL: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory-users-guide.html>.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, vom 8. Mai 2014. [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf.
 19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*; 85(5):365-76.
 20. Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. (1996): Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. *Nordic Myeloma Study Group. British journal of haematology*; 92(3):604-13.
 21. Cocks K, Cohen D, Wisloff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. (2007): An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*; 43(11):1670-8.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib [Zugriff: 11.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf.
24. IQWiG (2015): Dossierbewertung Nintedanib (Auftrag A15-01). [Zugriff: 02.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 16(1):139-44.
 26. Younger J, McCue R, Mackey S (2009): Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Current pain and headache reports*; 13(1):39-43.
 27. Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Final Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 11.05.2015.
 28. Bristol-Myers Squibb (2010): Ca204-004|2010-020347-12 - Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT01239797). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239797>
 29. Bristol-Myers Squibb (2010): 2010-020347-12;Ca204-004 - Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). (WHO ICTRP) (NCT01239797). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01239797>
 30. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2010): Ca204004 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2010-020347-12). Stand des Eintrags: 25.Juli 2011. [Zugriff: 19.05.1016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020347-12
 31. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2010): A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (2010-020347-12). Stand des Eintrags: 25.Juli 2011. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
 32. Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 02.12.2015.
 33. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. (2015): Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*; 373(7):1-11.
 34. Spoorenberg SM, Deneer VH, Grutters JC, Pulles AE, Voorn GP, Rijkers GT, et al. (2013): Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *British journal of clinical pharmacology*; 78(1):78-83.
 35. Celgene (2015): Lenalidomid (REVLIMID® Hartkapseln); Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 36. EMA (2010): Scientific Advice Elotuzumab.18.November 2010.

37. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. (2010): Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*; 11(1):29-37.
38. San Miguel J, Dimopoulos M, Weber D, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis J, et al. (2007): Dexamethasone Dose Adjustments Seem To Result in Better Efficacy and Improved Tolerability in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Are Treated with Lenalidomide/Dexamethasone (MM009/010 Sub-Analysis). Session Type: Poster Session, Board #902-II. *Blood*; 110(11)
39. G-BA (2016): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Carfilzomib. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. April 2016 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf.
40. EMA (2012): Assessment report for Revlimid. [Zugriff: 11.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500122184.pdf.
41. Onyx Therapeutics Inc; Onyx Pharmaceuticals (2010): Px-171-009 - Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). Stand des Eintrags: 18.November 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391>
42. Millennium Pharmaceuticals Inc (2015): A061402|Nci-2015-00323|U10ca180821 - Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Zoledronic Acid or Zoledronic Acid Alone After Radiation Therapy in Treating Patients With Solitary Plasmacytoma of Bone (NCT02516423). Stand des Eintrags: 21.Januar 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516423>
43. Knauf W, Abenhardt W, Aldaoud A, Nusch A, Grugel R, Munz M, et al. (2014): Treatment of Non-transplant patients with multiple myeloma: routine treatment by office-based haematologists in Germany--data from the prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms (TLN). *Oncology research and treatment*; 37(11):635-44.
44. International Conference on Harmonisation (1993): ICH Harmonised Tripartite Guideline; Studies In Support of Special Populations: Geriatrics E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. . [Zugriff: 21.12.2015]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
45. Siegel DS (2012): Relapsed and refractory multiple myeloma: Clinical trials. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*; 10(4):4-8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.05.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 May 18	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp elotuzumab/	345
2	elotuzumab.mp.	365
3	(BMS-901608 OR BMS901608 OR BMS 901608).mp.	3
4	(PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063").mp.	2
5	HuLuc63.mp.	19
6	empliciti.mp.	10
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	369
8	random:.tw.	1081594
9	placebo:.mp.	374228
10	double-blind:.tw.	167967
11	8 OR 9 OR 10	1311978
12	7 AND 11	76

³⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.05.2016	
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 2 2016 Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 18, 2016 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 18, 2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	elotuzumab/	0
2	elotuzumab.mp.	72
3	(BMS-901608 OR BMS901608 OR BMS 901608).mp.	0
4	(PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063").mp.	0
5	HuLuc63.mp.	4
6	empliciti.mp.	1
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	74
8	randomized controlled trial.pt.	416680
9	randomized.mp.	645075
10	placebo.mp.	175392
11	8 OR 9 OR 10	698207
12	7 AND 11	6

Anmerkungen:

In der Datenbank MEDLINE mit der Suchoberfläche Ovid konnte für "elotuzumab" keine MeSH-Begriff identifiziert werden. Die „Explode“-Funktion stellt somit keinen gültigen Befehl dar.

Zur Überprüfung der Verfügbarkeit von MeSH-Begriffen in anderen Datenbanken, wurde mit der Suchoberfläche PubMed nach solchen gesucht. In PubMed war ein *Supplementary Concept*-Begriff verschlagwortet. Die Suche mit "elotuzumab" [Supplementary Concept] in PubMed ergab keine zusätzlich relevanten Treffer. Die Treffer werden weder im Flow Chart noch in der Dokumentation der Treffer aufgeführt.

³¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	19.05.2016	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials] in #6	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	elotuzumab	19
2	HuLuc63	0
3	BMS-901608 OR BMS901608 OR BMS 901608	0
4	PDL-063 OR PDL063 OR PDL 063	0
5	EMPLICITI	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister clinicaltrials.gov

Internetadresse <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Datum der Suche 06.05.2016

Suchstrategie Elotuzumab OR BMS-901608
OR HuLuc63 OR Empliciti [ALL-FIELDS]

Treffer 27

Studienregister EU-CTR (EU Clinical Trials Register)

Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Datum der Suche 06.05.2016

Suchstrategie Elotuzumab OR BMS-901608
OR HuLuc63 OR Empliciti [ALL-FIELDS]

Treffer 7 Einträge

Studienregister WHO ICTRP

Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 06.05.2016

Suchstrategie Elotuzumab OR BMS-901608
OR HuLuc63 OR Empliciti [ALL-FIELDS]

Treffer 61 Einträge für 27 Studien

Studienregister Pharmnet.Bund

Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html>

Datum der Suche 06.05.2016

Suchstrategie elotuzumab ODER BMS-901608
ODER HuLuc63 ODER Empliciti [Textfelder]

Treffer 4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Siegel DS (2012): Relapsed and refractory multiple myeloma: Clinical trials. Clinical Advances in Hematology and Oncology; 10(4):4-8. [45]	A7

Für die oben aufgeführten Treffer stand kein Abstract zur Verfügung. Anhand des Volltextes konnte der Treffer ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz	NCT Nummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1.	Bristol-Myers Squibb (2014): Ca223-028 - A Phase I Open Label Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma (NCT02252263). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252263	NCT02252263	A2
2.	Abbott; Bristol-Myers Squibb (2008): HuLuc63-1702 - A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab(Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies (NCT00726869). Stand des Eintrags: 22. August 2012. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726869	NCT00726869	A2
3.	Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-0729 Nci-2015-00762 - Study of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) (NCT02420860). Stand des Eintrags: 15. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420860	NCT02420860	A1
4.	Bristol-Myers Squibb (2016): Gco 15-1275 - Elotuzumab in Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma (NCT02655458). Stand des Eintrags: 13. Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655458	NCT02655458	A1
5.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2012): Ca204-007 - Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Various Levels of Renal Function (NCT01393964). Stand des Eintrags: 18. Dezember 2015. [Zugriff: 06.05.	NCT01393964	A5

	2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393964		
6.	Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-005 - Japanese Study of BMS-901608 (Elotuzumab) in Combination With Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone (NCT01241292). Stand des Eintrags: 22. Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241292	NCT01241292	A5
7.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2015): Ca204-116 - Phase II Study of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab for Newly Diagnosed MM Patients in Japan (NCT02272803). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272803	NCT02272803	A1
8.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2008): HuLuc63-1703 2007-006677-83 - A Phase 1b/2, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Relapsed Multiple Myeloma (NCT00742560). Stand des Eintrags: 14. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742560	NCT00742560	A3
9.	Bristol-Myers Squibb (2015): Gco 14-2022 - Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (NCT02541643). Stand des Eintrags: 2. September 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541643	NCT02541643	A5
10.	Bristol-Myers Squibb (2015): 14-453 - Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone & Elotuzumab in Newly Diagnosed MM (NCT02375555). Stand des Eintrags: 23. Februar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375555	NCT02375555	A1
11.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2012): Ca204-010 2011-005121-49 - Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (NCT01632150). Stand des Eintrags: 29. Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632150	NCT01632150	A2
12.	Bristol-Myers Squibb (2014): Ca204-112 - Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients (NCT02159365). Stand des Eintrags: 25. April 2016 [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159365	NCT02159365	A5
13.	Abbott; Bristol-Myers Squibb (2013): CA204-006 (Biomarker Substudy) 2010-022445-20 - PH III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Previously Untreated Multiple Myeloma (ELO 1 Substudy) (NCT01891643). Stand des Eintrags: 04. März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891643	NCT01891643	A1

14.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-009 2011-002695-16 - Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT01478048). Stand des Eintrags: 26. Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478048	NCT01478048	A2
15.	Bristol-Myers Squibb (2014): 14-338 - Trial of Combination of Elotuzumab and Lenalidomide +/- Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (NCT02279394). Stand des Eintrags: 26. Februar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279394	NCT02279394	A1
16.	Facet Biotech (2006): HuLuc63-1701 - Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 in Subjects With Advanced Multiple Myeloma (NCT00425347). Stand des Eintrags: 21. September 2009. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425347	NCT00425347	A2
17.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-006 2010-022445-20 - Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma (NCT01335399). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335399	NCT01335399	A1
18.	AbbVie; Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-011 - Biomarker Study of Elotuzumab in High Risk Smoldering Myeloma (NCT01441973). Stand des Eintrags: 23. Dezember 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441973	NCT01441973	A1
19.	Bristol-Myers Squibb, Celgene Corporation, AbbVie (2016): Ca204-125 2014-003282-19 - Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (NCT02654132). Stand des Eintrags: 29. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132	NCT02654132	A2
20.	Bristol-Myers Squibb (2015): Ca204-142 - A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone (EPd) in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide (NCT02612779). Stand des Eintrags: 25. April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779	NCT02612779	A2
21.	University of Heidelberg (2015): Gmmg Hd6 - A Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (NCT02495922). Stand des Eintrags: 10. Juli 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495922	NCT02495922	A1
22.	Bristol-Myers Squibb (2012): S1211 U10CA032102 nci-2012-01998 - S1211, Bortezomib, Dexamethasone, and Lenalidomide With or Without	NCT01668719	A1

	Elotuzumab in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma (NCT01668719). Stand des Eintrags: 30. März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01668719		
23.	Bristol-Myers Squibb (2015): Ca204-143 - Expanded Access Treatment Protocol CA204-143 (NCT02368301). Stand des Eintrags: 11. September 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368301	NCT02368301	A5
24.	Bristol-Myers Squibb, AbbVie (2016): Ca204-185 2016-000037-51 - Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab (NCT02719613). Stand des Eintrags: 28. März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719613	NCT02719613	A3
25.	Massachusetts General Hospital, Celgene, Bristol-Myers Squibb (2016): 15-475 - A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma (NCT02718833). Stand des Eintrags: 19. März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833	NCT02718833	A2
26.	Bristol-Myers Squibb, AbbVie (2016): Ca209-602 2015-005699-21 - Study of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma (NCT02726581). Stand des Eintrags: 03. Mai 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581	NCT02726581	A2
EU Clinical Trials Register			
27.	Ruprecht-Karls-University Heidelberg (2014): Gmmg-Hd6 - A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma (2014-003079-40). Stand des Eintrags: 16.06.2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003079-40	2014-003079-40	A1
28.	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): Ca204010 - Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (2011-005121-49). Stand des Eintrags: 11.04.2012. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005121-49	2011-005121-49	A2
29.	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): Ca204009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (2011-002695-16). Stand des Eintrags: 12.01.2012. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002695-16	2011-002695-16	A2

30.	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): Ca204006 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma (2010-022445-20). Stand des Eintrags: 29.09.2011. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20	2010-022445-20	A1
31.	AbbVie; Biotherapeutics Inc (2009): HuLuc63-1703 - A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapse (2007-006677-83). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006677-83	2007-006677-83	A3
32.	Bristol-Myers Squibb (2016): Ca204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma (2014-003282-19). Stand des Eintrages: 02.03.2016 [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19	2014-003282-19	A2
WHO ICTRP			
33.	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): Ca204010 - Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (WHO ICTRP) (EUCTR2011-005121-49-ES). Stand des Eintrags: 11.April 2012. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005121-49	EUCTR2011-005121-49-ES	A2
34.	Ruprecht-Karls-University Heidelberg (2014): Gmmg-Hd6 - A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction /consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - GMMG-HD6. (WHO ICTRP) (EUCTR2014-003079-40-DE). Stand des Eintrags: 16.März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003079-40	EUCTR2014-003079-40-DE	A1
35.	Facet Biotech (2007): HuLuc63-1701 - Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects With Advanced Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT00425347). Stand des Eintrags: 21.September 2009. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00425347	NCT00425347	A2
36.	Abbott (2008): HuLuc63-1702 - A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab(Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies. (WHO ICTRP) (NCT00726869). Stand des Eintrags: 22.August 2012. [Zugriff: 06.05.2016]. URL:	NCT00726869	A2

	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00726869		
37.	AbbVie (2008): 2007-006677-83;HuLuc63-1703 - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. WHO ICTRP) (NCT00742560). Stand des Eintrags: 25.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00742560	NCT00742560	A3
38.	Bristol-Myers Squibb (2010): Ca204-005 - Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan. (WHO ICTRP) (NCT01241292). Stand des Eintrags: 22.Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01241292	NCT01241292	A5
39.	Bristol-Myers Squibb (2011): 2010-022445-20;Ca204-006 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT01335399). Stand des Eintrags: 25.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01335399	NCT01335399	A1
40.	Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-007 - PH Ib Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis. (WHO ICTRP) (NCT01393964). Stand des Eintrags: 18.Dezember 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01393964	NCT01393964	A5
41.	Bristol-Myers Squibb (2011): Ca204-011 - A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT01441973). Stand des Eintrags: 23.Dezember 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01441973	NCT01441973	A1
42.	Bristol-Myers Squibb (2011): 2011-002695-16;Ca204-009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT01478048). Stand des Eintrags: 26.Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01478048	NCT01478048	A2
43.	Southwest Oncology Group (2012): S1211;U10CA032102;nct01668719;nci-2012-01998;S1211 - S1211, A Randomized Phase I/II Study of Optimal Induction Therapy of Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide With or Without Elotuzumab (NSC-764479) for Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma (HRMM). (WHO ICTRP) (NCT01668719). Stand des Eintrags: 30.März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL:	NCT01668719	A1

	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668719		
44.	Bristol-Myers Squibb (2014): Ca204-112 - A Phase 2 Single Arm Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. (WHO ICTRP) (NCT02159365). Stand des Eintrags: 25.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02159365	NCT02159365	A5
45.	Bristol-Myers Squibb (2014): Ca223-028 - A Phase I Open Label Dose Escalation and Randomized Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02252263). Stand des Eintrags: 25.April 2016 [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252263	NCT02252263	A2
46.	Bristol-Myers Squibb (2014): Ca204-116 - A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan. (WHO ICTRP) (NCT02272803). Stand des Eintrags: 25.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02272803	NCT02272803	A1
47.	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 14-338 - Phase II Trial of Combination of Elotuzumab and Lenalidomide +/- Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02279394). Stand des Eintrags: 26.Februar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02279394	NCT02279394	A1
48.	Bristol-Myers Squibb (2015): Ca204-143 - An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02368301). Stand des Eintrags: 11.September 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02368301	NCT02368301	A5
49.	Dana-Farber Cancer Institute (2015): 14-453 - An Open-Label, Single Arm, Phase 2a Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Elotuzumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02375555). Stand des Eintrags: 23.Februar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02375555	NCT02375555	A1
50.	M.D. Anderson Cancer Center (2015): Nci-2015-00762;2014-0729 - Phase II Study of the Combination of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02420860). Stand des Eintrags: 15.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02420860	NCT02420860	A1
51.	University of Heidelberg (2015): Gmmg Hd6 - A Randomized Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction /Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma.	NCT02495922	A1

	(WHO ICTRP) (NCT02495922). Stand des Eintrags: 10.Juli 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02495922		
52.	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2015): Gco 14-2022 - Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02541643). Stand des Eintrags: 02.September 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02541643	NCT02541643	A5
53.	Bristol-Myers Squibb (2015): Ca204-142 - A Phase 2 Single Arm Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone (EPd) in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. (WHO ICTRP) (NCT02612779). Stand des Eintrags: 25.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02612779	NCT02612779	A2
54.	Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-003282-19;Ca204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02654132). Stand des Eintrags: 29.April 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02654132	NCT02654132	A2
55.	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2016): Gco 15-1275 - Phase 1 Study of Elotuzumab in Combination With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma. (WHO ICTRP) (NCT02655458). Stand des Eintrags: 13.Januar 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02655458	NCT02655458	A1
56.	Bristol-Myers Squibb (2016): 2016-000037-51;Ca204-185 - Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab (NCT02719613). Stand des Eintrags: 28.März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02719613	NCT02719613	A3
57.	Massachusetts General Hospital (2016): 15-475 - A Phase II Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (NCT02718833). Stand des Eintrags: 19.März 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718833	NCT02718833	A2
58.	Bristol-Myers Squibb (2016): 2015-005699-21;Ca209-602 - An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma- CheckMate 602: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 602 (NCT02726581). Stand des Eintrags: 03.Mai 2016. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02726581	NCT02726581	A2

PharmNet.Bund			
59.	Ruprecht-Karls-University Heidelberg (2014): A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma (2014-003079-40). Stand des Eintrags: 16.Juni 2015. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2014-003079-40	A1
60.	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2010): A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma (2010-022445-20). Stand des Eintrags: 29.September 2011. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2010-022445-20	A1
61.	AbbVie; Biotherapeutics Inc (2007): A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma.Elotuzumab (formerly HuLuc63) (2007-006677-83). Stand des Eintrags: 14.Oktober 2013. [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	2007-006677-83	A3
<p>A1 – Population nicht wie definiert A2 – Intervention nicht wie definiert A3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert A4 – keine patientenrelevanten Endpunkte A5 – Studie nicht im RCT-Design</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des Progressionfreien Überlebens (PFS) und der objektiven Ansprechrate (ORR) von Lenalidomid/ Dexamethason und Elotuzumab (E-Ld) mit Lenalidomid/ Dexamethason (Ld) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene, multizentrische Phase 3-Studie. Die Patienten wurden randomisiert und den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach $\beta 2$ Microglobulin ($< 3,5$ mg/L vs. $\geq 3,5$ mg/L), der Anzahl vorangegangener Therapielinien (1, 2 oder 3) und vorangegangener IMiD-Gabe (keine / ausschließlich Thalidomid/ andere) stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (25.01.2011; zentrenspezifisch):</p> <p>Gestattung der Sammlung und Lagerung von Blutproben für spätere pharmakogenetische Forschung.</p> <p>Amendment 2 (27.01.2011):</p> <p>Entfernung der PFS-Interimsanalyse (nach 50% der geplanten Ereignisse), bei der aufgrund des Ergebnisses (Effektivität oder unzureichende Effektivität) ein frühzeitiger Studienabbruch möglich gewesen wäre.</p> <p>Update der Einschlusskriterien hinsichtlich der vorangegangenen Therapien; 1-3 statt 1-4 vorangegangene Therapien.</p> <p>Update der Bedingungen für den vorangegangenen Lenalidomid-Einsatz; der Patient hat nicht mehr als 9 Zyklen Lenalidomid erhalten (vorher keine Einschränkung) und zwischen der letzten Dosis und der Progression lagen mindestens 9 Monate (vorher 4 Monate).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 (09.03.2011; Nur USA):</p> <p>EKG Substudie wurde hinzugefügt um die Effekte von E-Ld auf das EKG-Intervall (inkl. QTc-Intervall und ‚Change from baseline‘) zu bewerten.</p> <p>Amendment 4 (10.03.2011; zentrenspezifisch):</p> <p>Als Reaktion auf eine Anfrage des Institutional Review Boards des MD Anderson Cancer Centers (Houston, Universität Texas) wurde die laut Protokoll benötigte Pharmakokinetik (PK) und Beurteilung der Immunogenität sowie das Assessment für humane anti-human-Antikörper (HAHA) für dieses Studienzentrum als optional eingestuft.</p> <p>Amendment 5 (14.07.2011; nur Kanada):</p> <p>EKG Substudie wurde hinzugefügt um die Effekte von E-Ld auf das EKG-Intervall (inkl. QTc-Intervall und ‚Change from baseline‘) zu bewerten.</p> <p>Amendment 6 (24.01.2011; nur Japan):</p> <p>Hinzufügen von lokalen regulatorischen Anforderungen für japanische Studienzentren.</p> <p>Amendment 7 (15.02.2011):</p> <p>Beseitigung von Unklarheiten hinsichtlich der Auswahlkriterien für Patienten und Studienverfahren, der Modifizierung der Screeninganforderungen auf die Standardbehandlung durch den Verzicht auf die Baseline-Bildgebung als Voraussetzung bei allen Studienteilnehmern, sowie durch das flexiblere Timing der Studienverfahren und der allgemeinen Studiendurchführung.</p> <p>Amendment 08 (08.02.2011; zentrenspezifisch):</p> <p>Durchführung einer CS1-Expressions-Substudie zur Bewertung des CS1-Expressionsmusters auf Myelom- und NK-Zellen und zur Quantifizierung der NK-Zellfraktion im Knochenmark.</p> <p>Amendment 9 (02.04.2012; nur EU):</p> <p>EKG Substudie wurde hinzugefügt, um die Effekte von E-Ld auf das EKG-Intervall (inkl. QTc-Intervall und ‚Change from baseline‘) zu bewerten.</p> <p>Amendment 10 (14.04.2014):</p> <p>Ergänzung einer PFS-Interimsanalyse (nach 70% der geplanten Ereignisse). Ergänzung von ORR als co-primärer Endpunkt zu PFS.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergänzung der PFS-Rate nach 1, 2 und 3 Jahren, sowie der OS-Rate nach 3, 4, 5 und 6 Jahren als explorative Endpunkte.</p> <p>Amendment 11 (21.11.2014; nur Japan):</p> <p>Appendix 7 wurde aus dem Amendment 6 entfernt, um es als separates Dokument außerhalb des Kontextes des Protokolls darzustellen, da die bereitgestellten Informationen (z.B. Kontaktinformationen, Händleradressen etc.) nicht im Protokoll dargestellt werden müssen.</p> <p>Amendment 12 (07.05.2014):</p> <p>Durch die Verringerung der Infusionsrate von Elotuzumab auf ca. 1 Stunde, war das Sammeln des 24-Stunden-Urins nur noch in einer Untergruppe von Patienten notwendig. Außerdem konnte ein breiteres Spektrum an Medikamenten zur Thromboseprophylaxe verwendet werden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≤ 2 ○ Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms und 1 bis 3 vorangegangene Therapien mit dokumentierter Progression nach der letzten Therapie (nach Kriterien der EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplant)); sowie ○ Mindestens einer der folgenden Krankheits-Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serum IgG, IgA, IgM M-Protein ≥ 0,05g/dl oder IgD M-Protein ≥ 0,05g/dl ▪ Urin M-Protein ≥ 200mg/24 Stunden ○ Eine vorangegangene Therapie mit Lenalidomid war nur erlaubt, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestes erreichtes Ansprechen war mindestens partielles Ansprechen ▪ der Patient war gegenüber Lenalidomid nicht refraktär (es trat während der Therapie und in den 9 Monaten danach keine Krankheitsprogression auf) ▪ die Behandlung mit Lenalidomid war nicht wegen eines Grad 3-4 UE abgebrochen worden ▪ der Patient hatte nicht mehr als 9 Zyklen Lenalidomid erhalten und zwischen der letzten Dosis und der Progression lagen mindestens 9 Monate.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Andere Zielerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit nicht-sekretorischem oder oligosekretorischem serumfreien Leichtketten-Myelom (Patienten mit ausschließlich im Urin messbarem M-Protein wären, wie in den Einschlusskriterien definiert, für eine Studienteilnahme geeignet) ○ Aktive Plasmazell-Leukämie (definiert als 20% der peripheren weißen Blutkörperchen (WBC), Plasma/CD138+ Zellen oder einer absoluten Plasmazellzahl von $2 \times 10^9 / l$). <p>Anamnese und Begleiterkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse vorangegangener Chemotherapien, Operationen oder Strahlentherapien die anhand der ‘National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events‘ (NCI CTCAE, v. 3.0) dem Grad > 2 zuzuordnen sind. ○ POEMS Syndrom (Plasmazellen Dyskrasie mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Protein und Hautveränderungen) ○ Relevante kardiale Erkrankung, definiert vom Prüfarzt als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bekannte oder vermutete Herzamyloidose ○ Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der NYHA-Klassifikation ○ Unkontrollierte Angina, Bluthochdruck oder Arrhythmie ○ Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten ○ Jegliche unkontrollierte oder schwere Herzkreislaufkrankung ○ Vorheriges zerebrovaskuläres Ereignis mit anhaltendem neurologischen Defizit ○ Bekannte HIV-Infektion oder aktive Hepatitis A, B, C ○ Alle Erkrankungen, die nach Ansicht der Prüfer ein übermäßiges Risiko für den Patienten bedeuten würde, wie z.B.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jede unkontrollierte Erkrankung wie z.B. Lungenerkrankungen, Infektionen, Anfallsleiden ○ Aktive Infektionen, die parenterale Behandlung mit Anti-Infektiva erfordert ○ Psychiatrische Erkrankungen, die das Verständnis der persönlichen Einverständniserklärung beeinträchtigen würde ○ Vorangegangene oder akute bösartige Neubildungen, mit Ausnahme von Krebserkrankungen von denen der Patient >5 Jahre krankheitsfrei war sowie adäquat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelte Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinome</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unfähigkeit des Patienten thromboembolische Prophylaxe zu tolerieren <p>Physikalische Messungen und Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Korrigierter Serumcalciumspiegel $\geq 11,5$mg/dl ○ Absolute Neutrophilenzahl < 1000 Zellen/mm³. Keine Wachstumsfaktoren innerhalb der 1. Woche nach der Einschluss ○ Thrombozyten < 75.000 Zellen/mm³ ($75 \times 10^9/l$) ○ Hämoglobin < 8g/dl ○ Kreatin-Clearance < 30 ml/min gemessen nach 24 Stunden; Sammelurin oder geschätzt durch die Cockcroft-Gault-Formel ○ Gesamt-Bilirubin $< 1,5$x Obergrenze des Normalwertes (ULN) ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin Aminotransferase (ALT) ≥ 3x ULN <p>Vorhergegangene Therapie und Chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Größere Operationen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Wie in Abschnitt 3.4.4 des Studienprotokolls beschrieben) ○ Verabreichung von Chemotherapie, Biologika, Immuntherapie oder Prüfpräparaten (therapeutisch oder diagnostisch) innerhalb von 3 Wochen vor der Randomisierung (14 Tage bei nicht-myelosuppressiver Therapie). Die letzte Gabe von Nitrosoharnstoffen, N-Lost-Derivaten, Melphalan oder monoklonaler Antikörper muss 6, die letzte autologe Stammzelltransplantation (SZT) 12 und die letzte allogene SZT 16 Wochen zurückliegen. ○ Mittelschwere bis schwere chronische Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) bei vorangegangener allogenen SCT in der Vorgeschichte ○ Plasmapherese innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ○ Vortherapie mit Elotuzumab oder IMiD (einschließlich Pomalidomid); mit Ausnahme von Thalidomid und Lenalidomid ○ Refraktär auf Lenalidomid ○ Steroide innerhalb von 3 Wochen nach der Randomisierung, außer ≤ 10 mg Prednison/Tag oder einem Äquivalent sowie Steroiden mit wenig bis gar keiner systemischen Absorption.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jessica Katz, MD, PhD Bristol-Myers Squibb Lawrenceville, NJ 08648 USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Erfüllung anderer Kriterien die zum Studienabbruch führten (Aufgeführt in Sektion 3.5 Studienprotokoll Appendix 1.1.).</p> <p>Behandlungsgruppe:</p> <p>Elotuzumab wurde wöchentlich, intravenös (IV) bei einer Dosis von 10mg/kg in den Zyklen 1&2 an Tag 1,8, 15 und 22 verabreicht; ab Zyklus 3 wurde Elotuzumab zweiwöchentlich an den Tagen 1 und 15 verabreicht.</p> <p>Lenalidomid wurde täglich bei einer Dosis von 25mg per os (PO) an den Tagen 1-21, jedoch min. 2 Stunden nach der Gabe von Elotuzumab verabreicht.</p> <p>Dexamethason wurde in den Wochen ohne Elotuzumab-Gabe wöchentlich bei einer Dosis von 40mg PO an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht; in den Wochen mit Elotuzumab-Gabe wöchentlich bei einer Dosis von 28mg PO (3-24 Stunden vor der Infusion von Elotuzumab) + 8mg IV (am Tag der Infusion mindestens 45 Minuten vorher) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht.</p> <p>In den Wochen, in denen Elotuzumab verabreicht wurde, wurde außerdem eine Prämedikation verabreicht, um die Infusionsreaktionen zu mindern (Details Sektion 4.3.1.2 des Studienprotokolls).</p> <p>Kontrollgruppe:</p> <p>Lenalidomid wurde täglich bei einer Dosis von 25mg PO (Tag 1-21) verabreicht. Dexamethason wurde wöchentlich bei einer Dosis von 40mg PO an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht.</p> <p>Follow-up:</p> <p>Patienten, die die Studie vor der Krankheitsprogression, ohne Widerruf der Einverständniserklärung oder nach Verlust der Fähigkeit, diese zu unterschreiben, abbrechen, wurden angewiesen, das Tumor-Assesment gleichermaßen fortzuführen, unabhängig davon, ob Sie eine neue Anti-Myelom Therapie erhalten oder nicht.</p> <p>Follow-up für das Überleben und die anschließende Myelom - Therapie wurden alle 12 Wochen fortgesetzt bis Studienende, dem Tod des Patienten oder dessen Widerruf der Zustimmung. Ein Data Monitoring Committee (DMC) wurde mit der Überwachung der Sicherheit und Prozessführung im Verlauf dieser Studie beauftragt.</p>

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Vergleich des Progressionfreien Überlebens (PFS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) von Lenalidomid/ Dexamethason und Elotuzumab (E-Ld) mit Lenalidomid/ Dexamethason (Ld) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des Gesamtüberlebens von E-Ld und Ld - Vergleich der ‚Change from baseline‘ bzgl. des Schmerzintensität und der Schmerzbeeinträchtigung zwischen E-Ld und Ld durch den BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) <p>Sonstige Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen - Bewertung von TTR (Time to tumor response) und DOR (Duration of response) bei Ansprechen - Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen bei allen randomisierten Patienten - Bewertung der PFS-Raten bei 1, 2 und 3 Jahren - Bewertung der OS-Raten bei 3, 4, 5 und 6 Jahren - Bewertung des Outcomes der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) (Fragebögen: EORTC-QLQ-C30 und QLQ-MY20) - Messung der Serumkonzentration von Elotuzumab in der Gegenwart von Lenalidomid und Dexamethason - Bewertung der Immunogenität von Elotuzumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit dem Amendment 10 (14.04.2014) wurde ORR als Co-primärer Endpunkt mit PFS eingeführt. Außerdem wurde eine Interimsanalyse des PFS eingeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ca. 640 Patienten werden im 1:1 Verhältnis auf zwei Behandlungsgruppen randomisiert. ORR und PFS sind die co-primären Studienendpunkte. Falls eine dieser zweiseitigen Analysen ein signifikantes Ergebnis erzielt (2-seitig 0,5% für ORR oder 2-seitig 4,5% für PFS zur Vermeidung eines Typ-1 Fehlers bei α -Level 5%) wird das Ergebnis der Studie positiv gewertet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Analyse des ORR wird 16 Monate nach dem LPFV (Last patient first visit) durchgeführt. Unabhängig vom Outcome des ORR wird nach einem minimalen Follow-up von 2 Jahren nach dem LPFV und 70% beobachtete PFS-Ereignisse eine Interimsanalyse durchgeführt. Sollte die Interimsanalyse des PFS kein signifikantes Ergebnis aufweisen, wird die Studie bis zur finalen Analyse des PFS fortgeführt. Die Patienten werden solange beobachtet, bis die 466, für die finale Analyse des PFS

		benötigten Ereignisse, eingetreten sind.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch das Interactive voice response system (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf E-Ld oder Ld randomisiert. Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien randomisiert und stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $\beta 2$ Microglobulin (< 3.5 versus ≥ 3.5 mg/l) - Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3) - vorangegangene IMiD-Gabe (keine / ausschließlich Thalidomid / andere) <p>Nicht mehr als 10% der Patienten mit vorhergegangener Lenalidomitherapie durften an der Studie teilnehmen. Diese Einschränkung wurde mit Hilfe des IVRS umgesetzt.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung erfolgte durch das Interactive voice response system (IVRS). Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung gewährleistet.</p> <p>Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von BMS zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt.</p> <p>Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.</p>
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten und die behandelnden Ärzte waren nicht verblindet. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren bis auf eine Ausnahme ebenfalls nicht verblindet; die Tumorbewertung fand durch ein verblindetes unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien statt. Dies betrifft die Endpunkte PFS und ORR.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Progressionfreies Überleben (per IRC unter Verwendung der primären Definition, inkl. Zensierung für fehlende Behandlungen und Bewertungen) und ORR (per IRC unter Verwendung der primären Def.) waren die beiden co-primären Endpunkte dieser Studie.</p> <p>Beide Endpunkte wurden zwischen den Behandlungsarmen nach</p>

		<p>β2-Microglobulin (< 3.5 mg/l vs. \geq 3.4 mg/l), vorhergegangenen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) und vorhergegangenen IMiD (keine vs. ausschließlich Thalidomid vs. andere) stratifiziert.</p> <p>Wenn die Analyse für einen der beiden Endpunkte ein signifikantes Ergebnis aufweist (2-seitig 0,5% für ORR oder 2-seitig 4,5% für PFS zur Vermeidung eines Overall-Typ-I Fehler der Studie auf einem 5% Level), wurde das entsprechende Studienziel als statistisch signifikant bezeichnet.</p> <p>Das adjustierte Signifikanzlevel, das für die Interimsanalyse des PFS verwendet wurde (2-seitiges $\alpha = 0,0239$), wurde durch die Verwendung der „Lan-DeMets α spending function“ mit „O’Brien-Fleming type of boundary“ und auf Basis von 384 Ereignissen kalkuliert (entspricht 82,4% der geplanten Ereignisse); basierend auf der primären PFS-Definition unter Gebrauch des IRC Assessments.</p> <p>In der primären PFS-Analyse wurden die beiden Behandlungsgruppen per stratifiziertem log-rank test verglichen. Der 2-seitige log-rank-p-Wert wurde berichtet.</p> <p>Die primäre ORR-Analyse vergleicht die beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung eines 2-seitigen 0,5% Level Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Tests, der durch die genannten Faktoren stratifiziert wurde. Für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein 2-seitiges Konfidenzintervall (KI) nach DerSimonian und Laird berechnet. Das Signifikanzlevel für die ORR-Analyse war 0,005.</p> <p>Das adjustierte 95% Konfidenzintervall wurde für den co-primären Endpunkt, ein 2-seitiges 95% Konfidenzintervall für die anderen Endpunkte verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen sind für Wirksamkeits- (OS, PFS, ORR) und Verträglichkeitsendpunkte a priori definiert. Dabei handelt es sich um Subgruppenmerkmale der Kategorien Demografische Charakteristika, Laborwerte, Prognosefaktoren/ Krankheits-schwere, Anzahl und Art der Vortherapie, sowie Ansprechen in der Studie (Details vgl. 4.2.5.5).</p> <p>Zum Nachweis der Robustheit der Effekte werden verschiedene Sensitivitätsanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS und ORR durchgeführt (Details vgl. 4.2.5.4).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 761 Patienten in die Studie eingeschlossen von denen:</p> <p>a) 646 Patienten randomisiert, b) 635 Patienten behandelt und c) 644 Patienten (E-Ld: 321; Ld: 325) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.</p>

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Datenschnitt 29.10.2014:</p> <p>E-Ld: Gründe für Behandlungsabbruch: Krankheitsprogression: 135 (42,3) Toxizität der Studienmedikation: 28 (8,8) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 15 (4,7) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 20 (6,3) Widerruf der Einverständniserklärung: 4 (1,3) Andere: 1 (0,3) Tod: 1 (0,3) Patient erfüllt die Studienkriterien nicht mehr: 2 (0,6) Schlechte/Keine Compliance: 0</p> <p>Ld: Gründe für Behandlungsabbruch: Krankheitsprogression: 149 (47,2) Toxizität der Studienmedikation: 42 (13,3) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 26 (8,2) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 13 (4,1) Widerruf der Einverständniserklärung: 8 (2,5) Andere: 10 (3,2) Tod: 1 (0,3) Patient erfüllt die Studienkriterien nicht mehr: 0 Schlechte/Keine Compliance: 1 (0,3)</p> <p>Datenschnitt 29.10.2015:</p> <p>E-Ld: Gründe für Behandlungsabbruch: Krankheitsprogression: 153 (48,0) Toxizität der Studienmedikation: 30 (9,4) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 22 (6,9) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 22 (6,9) Widerruf der Einverständniserklärung: 5 (1,6) Andere: 1 (0,3) Tod: 1 (0,3) Patient erfüllt die Studienkriterien nicht mehr: 2 (0,6) Schlechte/Keine Compliance: 0</p> <p>Ld: Gründe für Behandlungsabbruch: Krankheitsprogression: 161 (50,9) Toxizität der Studienmedikation: 44 (13,9) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 32 (10,1) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 15 (4,7) Widerruf der Einverständniserklärung: 8 (2,5)</p>
------------	--	---

		Andere: 11 (3,5) Tod: 1 (0,3) Patient erfüllt die Studienkriterien nicht mehr: 0 Schlechte/Keine Compliance: 1 (0,3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 14. Juni 2011 (Erster Patient, erster Besuch) Interimsanalyse PFS: 01. September 2014 Interimsanalyse OS: 10. September 2014 (Jeweils Letzter Patient, letzter Besuch)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Interimsanalyse für PFS (29.10.2014) und OS (29.10.2015) planmäßig durchgeführt. Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

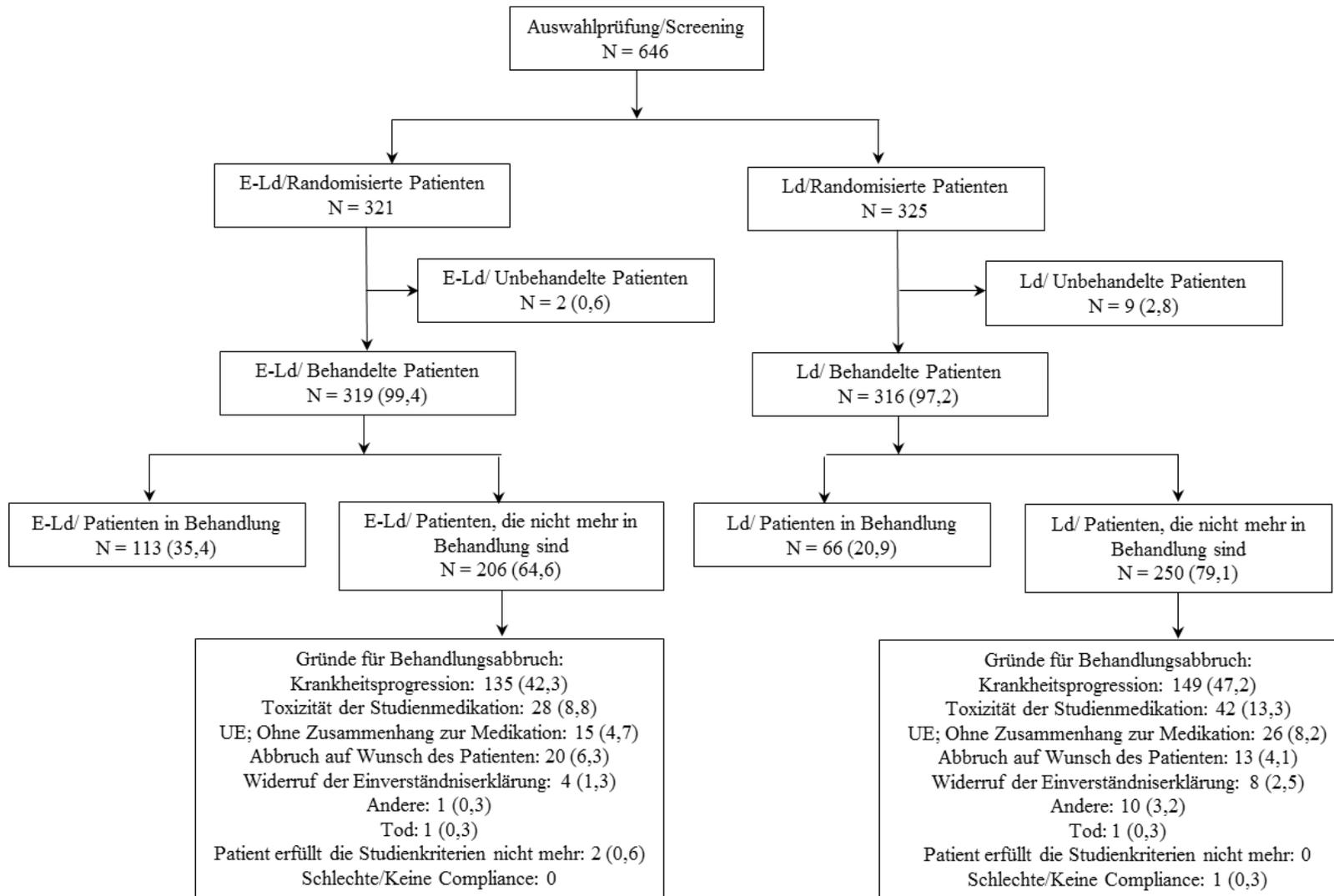


Abbildung 11: Flow-Chart der Studie ELOQUENT 2 – Datenschnitt 29.10.2014

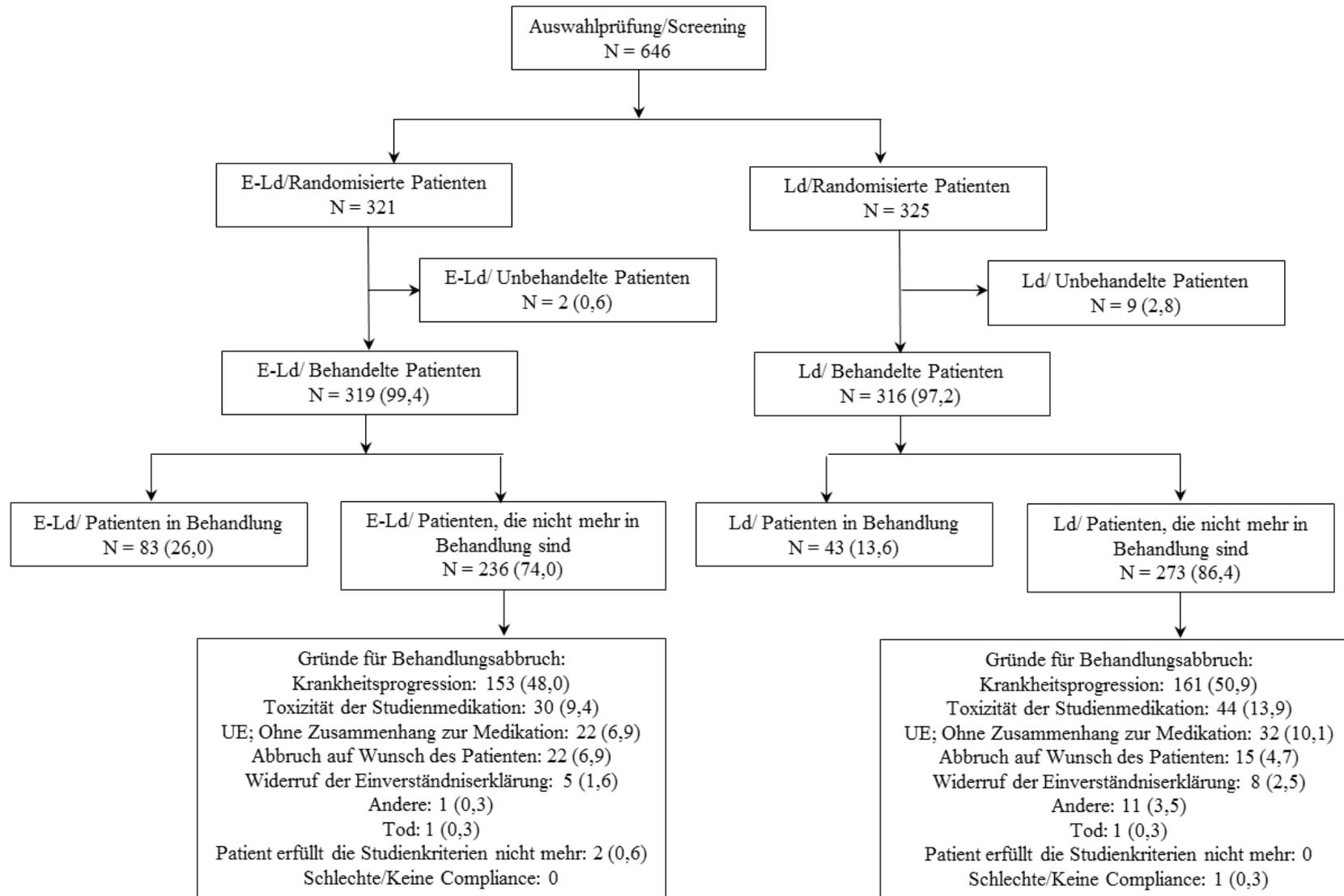


Abbildung 12: Flow-Chart der Studie ELOQUENT 2 – Datenschnitt 29.10.2015

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELOQUENT 2 (CA204004)

Studie: ELOQUENT 2 (CA204004)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb (2015): Elotuzumab Final Clinical Study Report for Study CA204004; A Phase 3, Randomized, Open With Or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Report Date 11.05.2015.	ELOQUENT 2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und aktiv-kontrollierte Studie mit parallelem und offenem Design. In der Studie ELOQUENT 2 wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Ld) untersucht.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Informationen im CONSORT Statement Item 9

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Informationen im CONSORT Statement Item 10

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wird zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS) stratifiziert durchgeführt. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher niedrig.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign.

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund des durchschnittlich späteren Progresses der Patienten in der E-Ld-Gruppe erhielten die Patienten in der Ld-Gruppe häufiger eine systemische Folgetherapie (48,0% vs. 58,2%). Eine mögliche Verzerrung ist demnach eher zuungunsten von Elotuzumab zu erwarten. Gleichwohl ist die Ergebnissicherheit bzgl. des Zusatznutzens nicht eingeschränkt. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Eine Progression wird in der Studie durch ein verblindetes unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien identifiziert, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Eine Progression wird in der Studie durch ein verblindetes unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien identifiziert, so dass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Studie vorzeitig beendeten ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Daher wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. In die Analyse konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens knapp 90% der Patienten eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt, berücksichtigt jedoch knapp 90% der Patienten. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. In die Analyse konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt, berücksichtigt jedoch über 90% der Patienten. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. In die Analyse konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt, berücksichtigt jedoch über 90% der Patienten. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da die Abweichung von der ITT-Population mehr als 5% betrug. In die Analyse konnten jedoch basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens über 90% der Patienten eingehen, so dass diese Verzerrung keinen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt, berücksichtigt jedoch über 90% der Patienten. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der unverblindeten Erhebung des patientenberichteten Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit**Endpunkt: Jegliche UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt. Diese Population weicht in der E-Ld-Gruppe um 3 (1%) und in der Ld-Gruppe um 8 (2,5%) Patienten von der randomisierten Population ab. Die nicht in der Auswertung enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Behandlungsdauer ist in der E-Ld-Gruppe deutlich länger als in der Ld-Gruppe. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer informativen Zensierung ist nicht zu erwarten; die mediane Zeit bis zum Ereignis ist deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die UE Grad 3-4 werden nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben. Die Wahrscheinlichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns wird als niedrig eingestuft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt. Diese Population weicht in der E-Ld-Gruppe um 3 (1%) und in der Ld-Gruppe um 8 (2,5%) Patienten von der randomisierten Population ab. Die nicht in der Auswertung enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die UE Grad 3-4 werden nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben. Die Wahrscheinlichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns wird als niedrig eingestuft. Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Behandlungsdauer ist in der E-Ld-Gruppe deutlich länger als in der Ld-Gruppe. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer informativen Zensierung ist nicht zu erwarten; die mediane Zeit bis zum Ereignis ist deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer. Das Verzerrungspotential wird daher als **niedrig eingestuft**.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die SUE werden nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben. Die Wahrscheinlichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns wird als niedrig eingestuft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt. Diese Population weicht in der E-Ld-Gruppe um 3 (1%) und in der Ld-Gruppe um 8 (2,5%) Patienten von der randomisierten Population ab. Die nicht in der Auswertung enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die SUE werden nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben. Die Wahrscheinlichkeit einer subjektiven Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns wird als niedrig eingestuft. Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Behandlungsdauer ist in der E-Ld-Gruppe deutlich länger als in der Ld-Gruppe. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer informativen Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden, da die mediane Zeit bis zum Ereignis nah an der medianen Therapiedauer liegt. Das Verzerrungspotential wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie mit offenem Studiendesign. Die subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt. Diese Population weicht in der E-Ld-Gruppe um 3 (1%) und in der Ld-Gruppe um 8 (2,5%) Patienten von der randomisierten Population ab. Die nicht in der Auswertung enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gibt keinerlei sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Die subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns kann nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit wird auf Basis der behandelten Patienten durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Behandlungsdauer ist in der E-Ld-Gruppe deutlich länger als in der Ld-Gruppe. Daher stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse dar. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer informativen Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
